

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003 年 7 月 31 日 (31.07.2003)

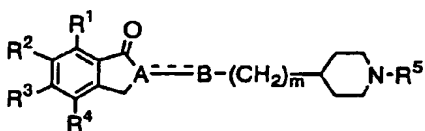
PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/061658 A1

- (51) 国際特許分類⁷: A61K 31/445, A61P 25/00, 25/18, 25/22, 25/24, 25/28, 25/06, 27/06, 43/00, 21/04, C07D 211/32
- (21) 国際出願番号: PCT/JP03/00553
- (22) 国際出願日: 2003 年 1 月 22 日 (22.01.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2002-13362 2002 年 1 月 22 日 (22.01.2002) JP
特願 2002-13421 2002 年 1 月 22 日 (22.01.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザイ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒112-8088 東京都文京区小石川 4 丁目 6 番 10 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 飯村 洋一 (IIMURA, Yoichi) [JP/JP]; 〒305-0051 茨城県つくば市 二の宮 4-5-8 7 Ibaraki (JP). 小笹 貴史 (KOSASA, Takashi) [JP/JP]; 〒300-2436 茨城県筑波郡谷和原村絹の台 6-1 8-7 Ibaraki (JP). 山西 嘉晴 (YAMANISHI, Yoshiharu) [JP/JP]; 〒301-0043 茨城県龍ヶ崎市松葉 3-2-4 Ibaraki (JP).
- (74) 代理人: 古谷 聡, 外 (FURUYA, Satoshi et al.); 〒103-0007 東京都中央区日本橋浜町 2-1 7-8 浜町花長ビル 6 階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: SIGMA RECEPTOR BINDER CONTAINING INDANONE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: インダノン誘導体を含むシグマ受容体結合剤



(I)

pharmacologically acceptable salt thereof nor a hydrate of either.}

(57) Abstract: An indanone derivative and an excellent sigma receptor binder containing an indanone derivative. The sigma receptor binder contains an indanone derivative represented by the following formula, a pharmacologically acceptable salt thereof, or a hydrate of either: (I) {The compound is neither 1-benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-1-indanon)-2-yl]methylpiperidine nor a

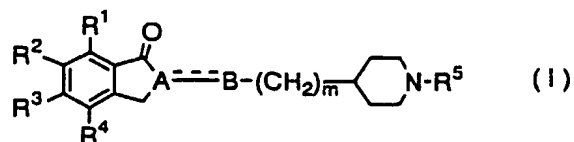
[続葉有]

WO 03/061658 A1



(57) 要約:

本発明は、インダノン誘導体及びインダノン誘導体を含む優れたシグマ受容体結合剤を提供する。詳しくは、下記式で表されるインダノン誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物を含むしてなるシグマ受容体結合剤を提供する。



(ただし、1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジンもしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物を除く。)

Rec'd PCT/PTO 06 JUL 2004
明細書

インダノン誘導体を含有するシグマ受容体結合剤

技術分野

本発明は、インダノン誘導体及びインダノン誘導体を含有するシグマ受容体結合剤に関する。

従来から、臨床で使用されてきた抗精神病薬や精神分裂病治療薬の多くは、ドーパミン受容体拮抗剤である。しかし、臨床で有効性が認められているハロペリドールをはじめ、抗精神病薬および精神分裂病治療薬のほとんどに、ドーパミン受容体遮断作用に基づく錐体外路症状等の副作用があり、問題となっていた。

一方、最近の研究から、セロトニン、フェンシクリジン、ムスカリン性アセチルコリン、シグマ受容体等、非ドーパミン型機構に属するリガンドや受容体も各種精神病に関与していることが示唆されている。

その一つであるシグマ受容体は、Martin らの研究により、モルヒネ等が結合し幻覚作用を発現するオピエート受容体のサブタイプの一つとして1976年に提唱されたものであるが、その後の研究により非オピエート受容体であることが明らかになった。さらにハロペリドール等多くの抗精神病薬や精神分裂病治療薬がシグマ受容体に高親和性を有することが明らかとなつて以来、シグマ受容体に結合する化合物は、精神分裂病治療薬の候補として注目されてきた

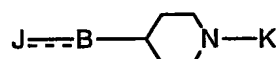
(Pharmacol. Reviews, 42, 355 (1990))。その後、さらにシグマ受容体に関する研究が進み、シグマ受容体に結合する化合物は、抗精神病作用以外に神経保護作用、抗うつ作用、抗不安作用、抗痴呆作用、抗けいれん作用、薬物依存拮抗作用、鎮咳作用、止瀉作用、抗炎症作用、涙液タンパク放出刺激作用および中枢排尿反射抑制作用等多彩な作用を示すことが報告(日薬理誌, 114, 3 (1999))されている。

シグマ受容体結合作用を有する化合物に関しては、例えば特表平5-505

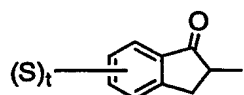
172号公報に開示された抗精神病剤の1-シクロアルキルピペリジン類、特開平6-329535号公報に開示されたシグマ受容体拮抗薬、特開平7-89949に開示された1,4-(ジフェニルアルキル)ピペラジン誘導体、特表平9-508893号公報に開示された2-アリールアルケニルアザシクロアルカン誘導体、特表平11-503140号公報に開示されたシグマ受容体が変調した疾患の治療のための薬剤を製造するための使用等がこれまでに知られている。

また、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤として知られている1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジンがシグマ受容体結合作用を有することがJ. Med. Chem., 37, 364 (1994).およびNeuroscience Lett., 260, 5 (1999).にて、さらに1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]ピペリジンがシグマ受容体結合作用を有することが特開平11-349481号公報にて開示されている。

一方、本発明者らは、アセチルコリンエステラーゼ阻害活性を有する化合物として以下に掲げる化合物を第2733203号特許公報にて報告している。
式



〔式中、Jは式



(式中、Sは炭素数1-6の低級アルコキシ基等を示す； tは0又は1-4の整数を意味する。)等を示す； Bはメチレン鎖等を示す； Kは置換されていてもよいベンジル基等を示す； 部分構造

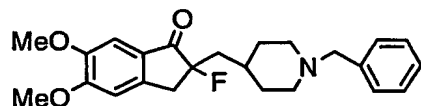
は単結合もしくは二重結合を意味する； ただし、Jが5,6-ジメトキシ-1-インダノン-2-イル基で、Bが-CH₂-基で、Kが無置換のベンジル基であるもの又はその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物を除く。〕で表

される環状アミン誘導体又はその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物。

しかしながら、前記化合物等とシグマ受容体との関連については、全く知られていない。

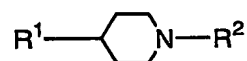
また、同様に一方、本発明者らは、アセチルコリンエステラーゼ阻害活性を有する化合物として以下に掲げる化合物（〔1〕－〔3〕）を報告している。

〔1〕式

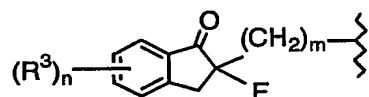


で表される化合物またはその薬理的に許容される塩（特開2000-319257）。

〔2〕式

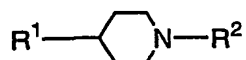


〔式中、R¹は記置換基

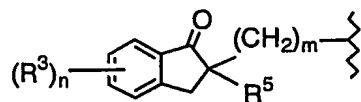


（式中、R³は同一または相異なってC₁-₆アルコキシ基等を示す； mは0または1ないし6の整数を示す； nは1ないし4の整数を示す。）等を示す； R²は置換されていてもよいベンジル基等を示す； ただし、1-ベンジル-4-〔（5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン）-2-イル〕メチルピペリジンまたはその薬理的に許容される塩を除く。〕で表される4-置換ピペリジン誘導体フッ化物もしくはその薬理的に許容される塩またはそれらの水和物（特開2000-319258）。

〔3〕式



〔式中、R¹は式



(式中、 R^3 は同一または相異なって C_{1-6} アルコキシ基等を示す； R^5 はハロゲン原子（ただしフッ素原子を除く）等を示す； m は0または1ないし6の整数を示す； n は1ないし4の整数を示す。）で表される基等を示す； R^2 は置換されていてもよいベンジル基等を示す。）で表される4-置換ピペリジン誘導体もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物（特開2001-139547）。

しかしながら、前記化合物等とシグマ受容体との関連については、全く知られていない。

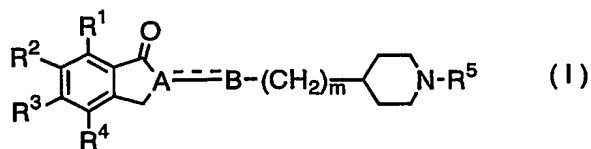
上述の如く、シグマ受容体結合性を有する化合物は様々な疾患の治療薬としての利用が期待されているが、従来のシグマ受容体結合剤はまだ開発途上であり、臨床上有用性の高いシグマ受容体結合剤はまだ見出されていない。さらなる有用性と安全性のバランスの取れた新たなシグマ受容体結合剤が求められている。

発明の開示

本発明者らは、これらを満たす化合物及びシグマ受容体結合剤の提供を目的として鋭意検討を行った結果、新たなインダノン誘導体が優れたシグマ受容体結合作用を有しシグマ受容体結合剤として有用であることを見出し、本発明を完成した。

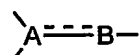
即ち、本発明は、

1) 式

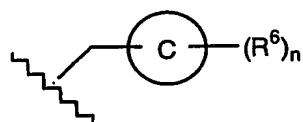


〔式(I)中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は同一又は相異なって水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニトリル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換

されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルコキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アシル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルアミノカルボニルオキシ基、置換されていてもよいジ(C_{1-6} アルキル)アミノカルボニルオキシ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアミド基、メルカプト基又は置換されていてもよい C_{1-6} チオアルコキシ基を示し、さらに R^1 と R^2 又は R^2 と R^3 又は R^3 と R^4 で脂肪環、芳香環、複素環又はアルキレンジオキシ環を形成してもよい； 部分構造



は $>CH-CH_2-$ 、 $>C=CH-$ 又は $>C(-R^7)-CH_2-$ で表される基を示す； m は0又は1～5の整数を示す。)で表される基から選ばれたいずれかの基を示す； R^5 は水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、2, 2-(アルキレンジオキシ)エチル基又は式



(式中、C環はベンゼン環、脂肪環又は複素環を示す； R^6 はそれぞれ同一又は相異なって水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニトリル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシアルコキシ基、置換されていてもよいアリールオキシ基、置換されていてもよいアラルキルオキシ基等を示し、さらに、 R^6 は2つの R^6 どうしで脂肪環、芳香環、複素環又はアルキレンジオキシ環を形成してもよい； R^7 はハロ

ゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ニトリル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、シアノ C_{1-6} アルキル基、アミノ C_{1-6} アルキル基、ニトロ基、アジド基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいカルボキシル基、メルカプト基又は C_{1-6} チオアルコキシ基を示す。； n は1～5の整数を示す。) で表される基を示す； ただし、1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジンもしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物を除く。) で表されるインダノン誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物を含有してなるシグマ受容体結合剤； 2) 式 (I) で表されるインダノン誘導体が

- (1) 1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデン]メチルピペリジン、
- (2) 1-ベンジル-4-[(5, 6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イリデン]メチルピペリジン、
- (3) 1-ベンジル-4-[(1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (4) 1-ベンジル-4-[(5-メトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (5) 1-ベンジル-4-[(5-エトキシ-6-メトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (6) 1-ベンジル-4-[(5, 6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (7) 1-ベンジル-4-[[5, 6-ジ(1-プロピルオキシ)-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (8) 1-ベンジル-4-[2-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]エチル]ピペリジン、
- (9) 1-ベンジル-4-[3-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]プロピル]ピペリジン、

- (10) 1-(3-フルオロベンジル)-4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン) -2-イル] メチルピペリジン、
- (11) 1-(3-メチルベンジル)-4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン) -2-イル] メチルピペリジン、
- (12) 1-シクロヘキシルメチル-4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン) -2-イル] メチルピペリジン、
- (13) 1-ベンジル-4-[(2-フルオロ-1-インダノン) -2-イル] メチルピペリジン、
- (14) 1-ベンジル-4-[(5-メトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) -2-イル] メチルピペリジン、
- (15) 1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) -2-イル] メチルピペリジン、
- (16) 1-ベンジル-4-[(5, 6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) -2-イル] メチルピペリジン、
- (17) 1-ベンジル-4-[[5, 6-ジ(1-プロピルオキシ)-2-フルオロ-1-インダノン] -2-イル] メチルピペリジン、
- (18) 1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) -2-イル] ピペリジン、
- (19) 1-ベンジル-4-[2-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) -2-イル] エチル] ピペリジン、
- (20) 1-ベンジル-4-[3-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) -2-イル] プロピル] ピペリジン、
- (21) 1-(2-フルオロベンジル)-4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) -2-イル] メチルピペリジン、
- (22) 1-(3-フルオロベンジル)-4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) -2-イル] メチルピペリジン、
- (23) 1-(4-フルオロベンジル)-4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) -2-イル] メチルピペリジン、

- (24) 1-(3-メチルベンジル)-4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (25) 1-シクロヘキシルメチル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (26) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-クロロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (27) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジエトキシ-2-クロロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (28) 1-ベンジル-4-[(5-エトキシ-6-メトキシ-2-クロロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (29) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-プロモ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (30) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-メチル-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジンから選ばれた一種である1)記載のインダノン誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物を含有してなるシグマ受容体結合剤； 3)シグマ受容体拮抗剤又はシグマ受容体活性化剤である1)又は2)記載のシグマ受容体結合剤； 4)シグマ受容体作動性の医薬が有効な疾患の予防・治療・改善剤である1)又は2)記載のシグマ受容体結合剤； 5)シグマ受容体拮抗作用が有効な疾患の予防・治療・改善剤である1)又は2)記載のシグマ受容体結合剤； 6)シグマ受容体活性化作用が有効な疾患の予防・治療・改善剤である1)又は2)記載のシグマ受容体結合剤； 7)精神障害の予防・治療・改善剤である1)又は2)記載のシグマ受容体結合剤； 8)精神障害が、脳血管性痴呆及び/又は老人性痴呆に伴う障害、精神分裂病、情緒障害、うつ病、神経症、心身症及び不安症から選択される1種以上である7)記載のシグマ受容体結合剤； 9)脳血管性痴呆及び/又は老人性痴呆に伴う障害が、攻撃的行為、精神興奮、徘徊、せん妄、幻覚及び多動から選択される1種以上である8)記載のシグマ受容体結合剤； 10)知的機能改善剤である請求項1又は2記載のシグマ受容体結合剤； 11)式(I)

で表されるインダノン誘導体が

- (1) 1-ベンジル-4-[[5, 6-(1, 2-エチレンジオキシ)-1-インダノン]-2-イリデン]メチルピペリジン、
- (2) 1-ベンジル-4-[(5-シクロヘキシル-1-インダノン)-2-イリデン]メチルピペリジン、
- (3) 1-ベンジル-4-[(5-シクロヘキシルオキシ-6-メトキシ-1-インダノン)-2-イリデン]メチルピペリジン、
- (4) 1-ベンジル-4-[[5-メトキシ-6-(2-プロピルオキシ)-1-インダノン]-2-イリデン]メチルピペリジン、
- (5) 1-ベンジル-4-[[5, 6-(1, 2-エチレンジオキシ)-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (6) 1-ベンジル-4-[(5-シクロヘキシル-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (7) 1-ベンジル-4-[(5-シクロヘキシルオキシ-6-メトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (8) 1-ベンジル-4-[[5-メトキシ-6-(2-プロピルオキシ)-1-インダノン]-2-イル]メチルピペリジン、
- (9) 1-ベンジル-4-[(6-エトキシ-5-メトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (10) 1-ベンジル-4-[[6-メトキシ-5-(1-プロピルオキシ)-1-インダノン]-2-イル]メチルピペリジン、
- (11) 1-ベンジル-4-[(5-シアノメトキシ-6-メトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (12) 1-シクロペンチルメチル-4-[(5, 6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (13) 1-シクロヘキシルメチル-4-[(5, 6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (14) 1-シクロヘプチルメチル-4-[(5, 6-ジエトキシ-1-イン

ダノン) - 2-イル] メチルピペリジン、

(15) 1-シクロオクチルメチル-4- [(5, 6-ジエトキシ-1-イン
ダノン) - 2-イル] メチルピペリジン、

(16) 1-(2-フルオロベンジル) - 4- [(5, 6-ジエトキシ-1-
インダノン) - 2-イル] メチルピペリジン、

(17) 1-(3-フルオロベンジル) - 4- [(5, 6-ジエトキシ-1-
インダノン) - 2-イル] メチルピペリジン、

(18) 1-(4-フルオロベンジル) - 4- [(5, 6-ジエトキシ-1-
インダノン) - 2-イル] メチルピペリジン、

(19) 1-(2-クロロベンジル) - 4- [(5, 6-ジエトキシ-1-イ
ンダノン) - 2-イル] メチルピペリジン、

(20) 1-(3-クロロベンジル) - 4- [(5, 6-ジエトキシ-1-イ
ンダノン) - 2-イル] メチルピペリジン、

(21) 1-(4-クロロベンジル) - 4- [(5, 6-ジエトキシ-1-イ
ンダノン) - 2-イル] メチルピペリジン、

(22) 1-(2-メチルベンジル) - 4- [(5, 6-ジエトキシ-1-イ
ンダノン) - 2-イル] メチルピペリジン、

(23) 1-(3-メチルベンジル) - 4- [(5, 6-ジエトキシ-1-イ
ンダノン) - 2-イル] メチルピペリジン、

(24) 1-(4-メチルベンジル) - 4- [(5, 6-ジエトキシ-1-イ
ンダノン) - 2-イル] メチルピペリジン、

(25) 1-ベンジル-4- [(6-エトキシ-5-メトキシ-2-フルオロ
-1-インダノン) - 2-イル] メチルピペリジン、

(26) 1-ベンジル-4- [(5-エトキシ-6-メトキシ-2-フルオロ
-1-インダノン) - 2-イル] メチルピペリジン、

(27) 1-ベンジル-4- [[6-メトキシ-5-(1-プロピルオキシ)
-2-フルオロ-1-インダノン] - 2-イル] メチルピペリジン、

(28) 1-(2-フルオロベンジル) - 4- [(5, 6-ジエトキシ-2-

フルオロ-1-インダノン) - 2-イル] メチルピペリジン、

(29) 1-(3-フルオロベンジル) - 4-[(5, 6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) - 2-イル] メチルピペリジン、

(30) 1-(4-フルオロベンジル) - 4-[(5, 6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) - 2-イル] メチルピペリジン、

(31) 1-(2-クロロベンジル) - 4-[(5, 6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) - 2-イル] メチルピペリジン、

(32) 1-(3-クロロベンジル) - 4-[(5, 6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) - 2-イル] メチルピペリジン、

(33) 1-(4-クロロベンジル) - 4-[(5, 6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) - 2-イル] メチルピペリジン、

(34) 1-(2-メチルベンジル) - 4-[(5, 6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) - 2-イル] メチルピペリジン、

(35) 1-(3-メチルベンジル) - 4-[(5, 6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) - 2-イル] メチルピペリジン、

(36) 1-(4-メチルベンジル) - 4-[(5, 6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) - 2-イル] メチルピペリジン、

(37) 1-シクロペンチルメチル-4-[(5, 6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) - 2-イル] メチルピペリジン、

(38) 1-シクロヘキシルメチル-4-[(5, 6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) - 2-イル] メチルピペリジン、

(39) 1-シクロヘプチルメチル-4-[(5, 6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) - 2-イル] メチルピペリジン、

(40) 1-シクロオクチルメチル-4-[(5, 6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) - 2-イル] メチルピペリジン、

(41) 1-ベンジル-4-[(5-シアノメトキシ-6-メトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) - 2-イル] メチルピペリジン、

(42) 1-(3, 4-ジフルオロベンジル) - 4-[(5, 6-ジエトキシ-

1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
(43) 1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-4-[(5, 6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
(44) 1-(3, 4-ジフルオロベンジル)-4-[(5, 6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
(45) 1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-4-[(5, 6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジンから選ばれた一種であるインダノン誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物； 12) 11) 記載のインダノン誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物を含有してなる医薬組成物； 13) シグマ受容体結合剤である請求項12記載の医薬組成物； 14) シグマ受容体拮抗剤又はシグマ受容体活性化剤である12) 記載の医薬組成物； 15) シグマ受容体作動性の医薬が有効な疾患の予防・治療・改善剤である12) 記載の医薬組成物； 16) シグマ受容体拮抗作用が有効な疾患の予防・治療・改善剤である12) 記載の医薬組成物； 17) シグマ受容体活性化作用が有効な疾患の予防・治療・改善剤である12) 記載の医薬組成物； 18) 精神障害の予防・治療・改善剤である12) 記載の医薬組成物； 19) 精神障害が、脳血管性痴呆及び/又は老人性痴呆に伴う障害、精神分裂病、情緒障害、うつ病、神経症、心身症及び不安症から選択される1種以上である12) 記載の医薬組成物； 20) 脳血管性痴呆及び/又は老人性痴呆に伴う障害が、攻撃的行為、精神興奮、徘徊、せん妄、幻覚及び多動から選択される1種以上である19) 記載のシグマ受容体結合剤； 21) 知的機能改善剤である12) 記載の医薬組成物； 22) アセチルコリンエステラーゼ阻害剤である12) 記載の医薬組成物； 23) 老人性痴呆、脳血管性痴呆、注意欠陥多動障害、緑内障、重症筋無力症、偏頭痛の予防・治療・改善剤である12) 記載の医薬組成物； 24) 老人性痴呆症が、アルツハイマー型痴呆である23) 記載の医薬組成物、に関する。

本発明は、上記式(I)で表されるインダノン誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与することによ

り、シグマ受容体結合作用が有効な疾患を予防・治療・改善する方法を提供する。

本発明はまた、上記式 (I) で表されるインダノン誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物を、シグマ受容体結合作用が有効な疾患の予防・治療・改善剤の製造に用いる用途を提供する。

更に、本発明は、上記 1 1) に記載した化合物もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物の治療用途を提供する。

すなわち、本発明は、上記 1 1) に記載した化合物もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与することにより、シグマ受容体結合作用が有効な疾患を予防・治療・改善する方法を提供する。

本発明はまた、上記 1 1) に記載した化合物もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物を、シグマ受容体結合作用が有効な疾患の予防・治療・改善剤の製造に用いる用途を提供する。

上記 1 1) に記載した化合物を除く式 (I) で表された化合物もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物の上記治療用途を本発明に含む。

以下に、本願明細書において記載する記号、用語等の意義を説明し、本発明を詳細に説明する。

本発明において、「シグマ受容体結合作用が有効な疾患」とは、シグマ受容体拮抗作用が有効な疾患及びシグマ受容体活性化作用が有効な疾患を含む。具体的には、精神障害、知的機能低下、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用が有効な疾患、アルツハイマー型痴呆を含む老人性痴呆、脳血管性痴呆、注意欠陥多動障害、緑内障、重症筋無力症、偏頭痛等が挙げられる。また、上記精神障害として具体的には、攻撃的行為・精神興奮・徘徊・せん妄・幻覚及び/又は多動を含む脳血管性痴呆及び/又は老人性痴呆に伴う障害、精神分裂病、情緒障害、うつ病、神経症、心身症、不安症等が挙げられる。

前記式 (I) において、「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等の原子をいい、好ましくはフッ素原子、塩素原子、臭素原子である。

前記式 (I) における「 C_{1-6} アルキル基」とは、炭素数 1～6 のアルキル基を意味し、好ましい基としてはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*i*-ペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、1-メチルプロピル基、1-エチルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基等の直鎖又は分枝状アルキル基があげられ、より好ましくはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、2-メチル-1-プロピル基、*t*-ブチル基等である。

前記式 (I) における「 C_{3-8} シクロアルキル基」とは、炭素数 3～8 の環状アルキル基を意味し、好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等である。

前記式 (I) における「 C_{1-6} アルコキシ基」における好ましい基としては、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*i*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等の直鎖又は分枝状アルコキシ基が挙げられる。また、「置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基」における当該「置換基」における好ましい基としては、水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、ニトロ基等が挙げられる。

前記式 (I) における「 C_{3-8} シクロアルコキシ基」における好ましい基としては、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基、シクロオクチルオキシ基があげられ、より好ましくは、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基、シクロオクチルオキシ基である。

前記式 (I) における「 C_{1-6} アシル基」とは、炭素数 1～6 の脂肪酸から誘導される直鎖又は分枝状アシル基を意味し、好ましい基としてはホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基等が挙げられる。

前記式 (I) における「 C_{1-6} アルコキシカルボニル基」における好ましい基としてはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*n*-プロポキシカルボ

ニル基、i-プロポキシカルボニル基、n-ブトキシカルボニル基、i-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等があげられ、好ましくはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、i-プロポキシカルボニル基等が挙げられる。

前記式 (I) において、「C₁₋₆アルキルアミノカルボニルオキシ基」および「ジ(C₁₋₆アルキル)-アミノカルボニルオキシ基」における好ましい基としては、メチルアミノカルボニルオキシ基、エチルアミノカルボニルオキシ基、n-プロピルアミノカルボニルオキシ基、i-プロピルアミノカルボニルオキシ基、n-ブチルアミノカルボニルオキシ基、i-ブチルアミノカルボニルオキシ基、tert-ブチルアミノカルボニルオキシ基、n-ペンチルアミノカルボニルオキシ基、i-ペンチルアミノカルボニルオキシ基、ネオペンチルアミノカルボニルオキシ基、ヘキシルアミノカルボニルオキシ基、1-メチルプロピルアミノカルボニルオキシ基、1-メチルブチルアミノカルボニルオキシ基、2-メチルブチルアミノカルボニルオキシ基、ジメチルアミノカルボニルオキシ基、ジエチルアミノカルボニルオキシ基、ジ-(n-プロピル)-アミノカルボニルオキシ基、ジ-(i-プロピル)-アミノカルボニルオキシ基、ジ-(n-ブチル)-アミノカルボニルオキシ基、ジ-(i-ブチル)-アミノカルボニルオキシ基、ジ-(tert-ブチル)-アミノカルボニルオキシ基、ジ-(n-ペンチル)-アミノカルボニルオキシ基、ジ-(i-ペンチル)-アミノカルボニルオキシ基、ジ-(ネオペンチル)-アミノカルボニルオキシ基、ジ-(n-ヘキシル)-アミノカルボニルオキシ基、ジ-(1-メチルプロピル)-アミノカルボニルオキシ基、ジ-(1-メチルブチル)-アミノカルボニルオキシ基、ジ-(2-メチルブチル)-アミノカルボニルオキシ基等が挙げられる。

前記式 (I) における「置換されていてもよいアミノ基」とは、窒素原子がC₁₋₆アルキル基、スルホン酸残基等の基で置換されていてもよいアミノ基を意味し、さらに、当該アミノ基には環状のアミノ基も含まれる。当該「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えばアミノ基、メチルアミノ基、ジメチ

ルアミノ基、ピロリジニル基、ピラゾリニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、アセタミド基、プロピオンアミド基、メタンスルホニルアミド基、エタンスルホニルアミド基、トルエンスルホニルアミド基、N-メチルアセタミド基等が挙げられる。

前記式 (I) における「置換されていてもよいアミド基」とは、窒素原子が C_{1-6} アルキル基等の基で置換されていてもよいアミド基を意味し、さらに、当該アミド基には環状アミンのアミド基も含まれる。当該「置換されていてもよいアミド基」としては、例えばアミド基、N-メチルアミド基、N,N-ジメチルアミド基、N-エチルアミド基、N,N-ジエチルアミド基、N-メチル-N-エチルアミド基、ピロリジニルカルボニル基、ピラゾリニルカルボニル基、ピペリジルカルボニル基、ピペラジニルカルボニル基等が挙げられる。

前記式 (I) における「 C_{1-6} チオアルコキシ基」とは、前記定義における C_{1-6} アルキル基に同意義の基が硫黄原子に結合した基を意味し、例えばメチルチオ基 ($-SCH_3$)、エチルチオ基 ($-SC_2H_5$) 等が挙げられる。

前記式 (I) において、「脂肪環」とは、特に限定されないが、好ましくは、シクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロヘプタン環、シクロオクタン環等があげられ、「芳香環」における好ましい例としては、フラン環、チオフェン環、ピロール環、イミダゾール環、オキサゾール環、チアゾール環、トリアゾール環、ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロピラン環、ジオキサン環、ジオキソラン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環、チオモルホリン環等があげられる。

また、さらに、「 R^1 と R^2 又は R^2 と R^3 又は R^3 と R^4 どうしでアルキレンジオキシ環を形成」した場合における好ましい例としては、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、プロピレンジオキシ基等が挙げられる。

前記式 (I) において、mにおける好ましい数としては、0又は1～5の整数であり、より好ましくは0又は1～3の整数であり、さらに好ましくは0又は1～2の整数であり、もっとも好ましくは0又は1である。nにおける好ましい数としては、0又は1～3の整数であり、より好ましくは1又は2である。

前記式 (I) において、「 C_{2-6} アルケニル基」とは、炭素数が2～6個のアルケニル基をいい、例えばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、1-ブテン-1-イル基、1-ブテン-2-イル基、1-ブテン-3-イル基、2-ブテン-1-イル基、2-ブテン-2-イル基等の直鎖状又は分枝鎖状の C_{2-6} アルケニル基があげられ、好ましくはビニル基、アリル基、イソプロペニル基である。

前記式 (I) において、「 C_{2-6} アルキニル基」とは、炭素数が2～6個のアルキンから誘導されるアルキニル基をいい、好ましい基としてはエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基等の直鎖状又は分子鎖状の C_{2-6} アルキニル基等が挙げられる。

前記式 (I) において、「2,2-(アルキレンジオキシ)エチル基」とは、エチル基の末端炭素原子が環状アルキレンジオキシ基で置換された基（アセタール基）を意味し、好ましい基としては、2,2-(エチレンジオキシ)エチル基 [別名：(1,3-ジオキソラン-2-イル)メチル基]、2,2-(プロピレンジオキシ)エチル基 [別名：(1,3-ジオキサン-2-イル)メチル基]、2,2-(ブチレンジオキシ)エチル基 [別名：(1,3-ジオキセパン-2-イル)メチル基] 等があげられ、より好ましくは2,2-(エチレンジオキシ)エチル基である。

前記式 (I) において、「複素環」とは、窒素原子、硫黄原子、酸素原子等のヘテロ原子を1～4個含む環を意味し、「5～14員芳香族複素環」および「5～10員非芳香族複素環」が含まれる。当該「複素環」における好ましい環としては、ピロール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピラゾール、イミダゾール、インドール、イソインドール、インドリジン、プリン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、フタラジン、ナフチリジン、キソキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、イミダゾトリアジン、ピラジノピリダジン、アクリジン、フェナントリジン、カルバゾール、カルバゾリン、ペリミジン、フェナントロリン、フェナシン、チオフェン、ベンゾチオフェン、フラン、ピラン、シクロペンタピラン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、チアゾール、イソチアゾール、ベンズチアゾール、ベンズチアジアゾール、フェノチアジン、イソキサゾール、フラザン、フェノキサジン、

ピラゾロオキサゾール、イミダゾチアゾール、チエノフラン、フロピロール、ピリドオキサジン環等の芳香族複素環や、ピロリジン、ピロリン、ピペリジン、ピペラジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、モルフォリン、テトラヒドロピラン、アジリジン、オキシラン、オキサチオラン、フタルイミド、スクシンイミド環等の非芳香族複素環等があげられ、より好ましくはピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピペリジン、ピペラジン、モルフォリン環である。

前記式 (I) において、C 環における最も好ましい環としては、ベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピペリジン、ピペラジン、モルフォリン、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン環が挙げられる。

前記式 (I) における「C₁₋₆アルコキシアルコキシ基」とは、前記定義における C₁₋₆アルコキシ基に同意義の基にさらに「C₁₋₆アルコキシ基」が結合した基を意味し、例えばメトキシメトキシ基、メトキシエトキシ基、メトキシプロポキシ基、エトキシメトキシ基、エトキシエトキシ基、エトキシプロポキシ基、プロポキシプロポキシ基等が挙げられる。

前記式 (I) において、「アリールオキシ基」における「アリール基」とは、芳香環を構成した炭化水素環基を意味し、例えばフェニル基、インデニル基、ナフチル基、アズレニル基、ヘプタレニル基、アンスニル基、フェナントレニル基等の単環式、二環式又は三環式のアリール基があげられ、当該「アリールオキシ基」における好ましい基としては、フェノキシ基、ナフチルオキシ基等が挙げられる。

また、前記式 (I) において、「アラルキルオキシ基」とは、前記アリール基に同意義の基が C₁₋₆アルキル基と結合し、当該アリールアルキル基がさらに酸素原子と結合した基を意味し、好ましくはベンジルオキシ基、フェニルエトキシ基、フェニルプロポキシ基、ナフチルメトキシ基等である。

本願明細書における「置換されていてよい」で示される当該「置換基」としては、例えばハロゲン原子、水酸基、ニトリル基、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈

シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシアルコキシ基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、シアノ C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ基、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ基、シアノ C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アシル基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアミド基、メルカプト基、 C_{1-6} チオアルコキシ基等があげられ、好ましくはハロゲン原子、水酸基、ニトリル基である。

本発明に係るシグマ受容体結合剤に含有されるインダノン誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物の好ましい例としては、

- (1) 1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデン]メチルピペリジン、
- (2) 1-ベンジル-4-[(5, 6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イリデン]メチルピペリジン、
- (3) 1-ベンジル-4-[(1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (4) 1-ベンジル-4-[(5-メトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (5) 1-ベンジル-4-[(5-エトキシ-6-メトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (6) 1-ベンジル-4-[(5, 6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (7) 1-ベンジル-4-[[5, 6-ジ(1-プロピルオキシ)-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (8) 1-ベンジル-4-[2-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]エチル]ピペリジン、
- (9) 1-ベンジル-4-[3-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]プロピル]ピペリジン、
- (10) 1-(3-フルオロベンジル)-4-[(5, 6-ジメトキシ-1-

インダノン) - 2-イル] メチルピペリジン、

(11) 1-(3-メチルベンジル)-4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン) - 2-イル] メチルピペリジン、

(12) 1-シクロヘキシルメチル-4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン) - 2-イル] メチルピペリジン、

(13) 1-ベンジル-4-[(2-フルオロ-1-インダノン) - 2-イル] メチルピペリジン、

(14) 1-ベンジル-4-[(5-メトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) - 2-イル] メチルピペリジン、

(15) 1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) - 2-イル] メチルピペリジン、

(16) 1-ベンジル-4-[(5, 6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) - 2-イル] メチルピペリジン、

(17) 1-ベンジル-4-[[5, 6-ジ(1-プロピルオキシ)-2-フルオロ-1-インダノン] - 2-イル] メチルピペリジン、

(18) 1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) - 2-イル] ピペリジン、

(19) 1-ベンジル-4-[2-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) - 2-イル] エチル] ピペリジン、

(20) 1-ベンジル-4-[3-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) - 2-イル] プロピル] ピペリジン、

(21) 1-(2-フルオロベンジル)-4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) - 2-イル] メチルピペリジン、

(22) 1-(3-フルオロベンジル)-4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) - 2-イル] メチルピペリジン、

(23) 1-(4-フルオロベンジル)-4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) - 2-イル] メチルピペリジン、

(24) 1-(3-メチルベンジル)-4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フ

ルオロー１－インダノン）－２－イル] メチルピペリジン、

(25) １－シクロヘキシルメチル－４－ [(5, 6－ジメトキシ－２－フルオロー１－インダノン)－２－イル] メチルピペリジン、

(26) １－ベンジル－４－ [(5, 6－ジメトキシ－２－クロロー１－インダノン)－２－イル] メチルピペリジン、

(27) １－ベンジル－４－ [(5, 6－ジエトキシ－２－クロロー１－インダノン)－２－イル] メチルピペリジン、

(28) １－ベンジル－４－ [(5－エトキシ－６－メトキシ－２－クロロー１－インダノン)－２－イル] メチルピペリジン、

(29) １－ベンジル－４－ [(5, 6－ジメトキシ－２－ブromo－１－インダノン)－２－イル] メチルピペリジン、

(30) １－ベンジル－４－ [(5, 6－ジメトキシ－２－メチル－１－インダノン)－２－イル] メチルピペリジンから選ばれた一種であるインダノン誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物が挙げられる。ただし、本発明がこれらに限定されないことはいうまでもない。

また、本発明に係るインダノン誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物、及び／又は、本発明に係るシグマ受容体結合剤に含有されるインダノン誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物は、特に限定されないが、その好ましい例としては、例えば、

(1) １－ベンジル－４－ [[5, 6－(1, 2－エチレンジオキシ)－１－インダノン]－２－イリデン] メチルピペリジン、

(2) １－ベンジル－４－ [(5－シクロヘキシル－１－インダノン)－２－イリデン] メチルピペリジン、

(3) １－ベンジル－４－ [(5－シクロヘキシルオキシ－６－メトキシ－１－インダノン)－２－イリデン] メチルピペリジン、

(4) １－ベンジル－４－ [[5－メトキシ－６－(2－プロピルオキシ)－１－インダノン]－２－イリデン] メチルピペリジン、

(5) １－ベンジル－４－ [[5, 6－(1, 2－エチレンジオキシ)－１－

インダノン] - 2 - イル] メチルピペリジン、

(6) 1 - ベンジル - 4 - [(5 - シクロヘキシル - 1 - インダノン) - 2 - イル] メチルピペリジン、

(7) 1 - ベンジル - 4 - [(5 - シクロヘキシルオキシ - 6 - メトキシ - 1 - インダノン) - 2 - イル] メチルピペリジン、

(8) 1 - ベンジル - 4 - [[5 - メトキシ - 6 - (2 - プロピルオキシ) - 1 - インダノン] - 2 - イル] メチルピペリジン、

(9) 1 - ベンジル - 4 - [(6 - エトキシ - 5 - メトキシ - 1 - インダノン) - 2 - イル] メチルピペリジン、

(10) 1 - ベンジル - 4 - [[6 - メトキシ - 5 - (1 - プロピルオキシ) - 1 - インダノン] - 2 - イル] メチルピペリジン、

(11) 1 - ベンジル - 4 - [(5 - シアノメトキシ - 6 - メトキシ - 1 - インダノン) - 2 - イル] メチルピペリジン、

(12) 1 - シクロペンチルメチル - 4 - [(5, 6 - ジエトキシ - 1 - インダノン) - 2 - イル] メチルピペリジン、

(13) 1 - シクロヘキシルメチル - 4 - [(5, 6 - ジエトキシ - 1 - インダノン) - 2 - イル] メチルピペリジン、

(14) 1 - シクロヘプチルメチル - 4 - [(5, 6 - ジエトキシ - 1 - インダノン) - 2 - イル] メチルピペリジン、

(15) 1 - シクロオクチルメチル - 4 - [(5, 6 - ジエトキシ - 1 - インダノン) - 2 - イル] メチルピペリジン、

(16) 1 - (2 - フルオロベンジル) - 4 - [(5, 6 - ジエトキシ - 1 - インダノン) - 2 - イル] メチルピペリジン、

(17) 1 - (3 - フルオロベンジル) - 4 - [(5, 6 - ジエトキシ - 1 - インダノン) - 2 - イル] メチルピペリジン、

(18) 1 - (4 - フルオロベンジル) - 4 - [(5, 6 - ジエトキシ - 1 - インダノン) - 2 - イル] メチルピペリジン、

(19) 1 - (2 - クロロベンジル) - 4 - [(5, 6 - ジエトキシ - 1 - イ

ンダノン) - 2-イル] メチルピペリジン、

(20) 1 - (3-クロロベンジル) - 4 - [(5, 6-ジエトキシ-1-インダノン) - 2-イル] メチルピペリジン、

(21) 1 - (4-クロロベンジル) - 4 - [(5, 6-ジエトキシ-1-インダノン) - 2-イル] メチルピペリジン、

(22) 1 - (2-メチルベンジル) - 4 - [(5, 6-ジエトキシ-1-インダノン) - 2-イル] メチルピペリジン、

(23) 1 - (3-メチルベンジル) - 4 - [(5, 6-ジエトキシ-1-インダノン) - 2-イル] メチルピペリジン、

(24) 1 - (4-メチルベンジル) - 4 - [(5, 6-ジエトキシ-1-インダノン) - 2-イル] メチルピペリジン、

(25) 1 - ベンジル - 4 - [(6-エトキシ-5-メトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) - 2-イル] メチルピペリジン、

(26) 1 - ベンジル - 4 - [(5-エトキシ-6-メトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) - 2-イル] メチルピペリジン、

(27) 1 - ベンジル - 4 - [[6-メトキシ-5-(1-プロピルオキシ)-2-フルオロ-1-インダノン] - 2-イル] メチルピペリジン、

(28) 1 - (2-フルオロベンジル) - 4 - [(5, 6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) - 2-イル] メチルピペリジン、

(29) 1 - (3-フルオロベンジル) - 4 - [(5, 6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) - 2-イル] メチルピペリジン、

(30) 1 - (4-フルオロベンジル) - 4 - [(5, 6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) - 2-イル] メチルピペリジン、

(31) 1 - (2-クロロベンジル) - 4 - [(5, 6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) - 2-イル] メチルピペリジン、

(32) 1 - (3-クロロベンジル) - 4 - [(5, 6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) - 2-イル] メチルピペリジン、

(33) 1 - (4-クロロベンジル) - 4 - [(5, 6-ジエトキシ-2-フ

ルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

(34) 1-(2-メチルベンジル)-4-[(5,6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

(35) 1-(3-メチルベンジル)-4-[(5,6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

(36) 1-(4-メチルベンジル)-4-[(5,6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

(37) 1-シクロペンチルメチル-4-[(5,6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

(38) 1-シクロヘキシルメチル-4-[(5,6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

(39) 1-シクロヘプチルメチル-4-[(5,6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

(40) 1-シクロオクチルメチル-4-[(5,6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

(41) 1-ベンジル-4-[(5-シアノメトキシ-6-メトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

(42) 1-(3,4-ジフルオロベンジル)-4-[(5,6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

(43) 1-(3,5-ジフルオロベンジル)-4-[(5,6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

(44) 1-(3,4-ジフルオロベンジル)-4-[(5,6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

(45) 1-(3,5-ジフルオロベンジル)-4-[(5,6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジンから選ばれた一種であるインダノン誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物も挙げられる。

尚、本願明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表す

ことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる総ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。従って、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがあり得るが、本発明においては限定されず、いずれもが含まれる。さらに結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの単一結晶形又はいずれかの結晶形の混合物であつてもよく、無水物以外に水和物であつてもよい。

本願明細書中における「薬理的に許容される塩」とは、本発明に係るシグマ受容体結合剤に含まれる化合物と薬理的に許容される塩を形成するものであれば特に限定されないが、好ましくはハロゲン化水素酸塩（例えばフッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等）、無機酸塩（例えば硫酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩等）有機カルボン酸塩（例えば酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩等）、有機スルホン酸塩（例えばメタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等）、アミノ酸塩（例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等）、四級アミン塩、アルカリ金属塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（マグネシウム塩、カルシウム塩等）等が挙げられる。当該「薬理的に許容される塩」として、より好ましくは塩酸塩、シュウ酸塩等である。

本発明に係るインダノン誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物、及び／又は、本発明に係るシグマ受容体結合剤に含有されるインダノン誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物は、本発明者らによって既に報告された特開平2-169569号公報、特開2001-139547号公報、特開2000-319258号公報等に記載の製造方法に従い、又はそれらの公報に記載された化合物から、容易に製造することができる。

本発明に係るシグマ受容体結合剤に有効成分として含有される化合物がフリー体として得られる場合は、常法に従って塩の状態に変換することができ、また、当該化合物の異性体は、通常分離手段（例えば再結晶、クロマトグラフィー等）を用いることにより精製し、単離することができる。光学活性体が必要な場合には、例えばエノン体を不斉還元する方法、ラセミ体を光学分割する方法や、光学活性な試薬（例えばフッ素化剤等）を用いる方法等により得ることができる。

本発明に係るインダノン誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物、及び／又は、本発明に係るシグマ受容体結合剤に含有されるインダノン誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物は、極めて優れたシグマ受容体結合作用を有しているが、同時に極めて優れたアセチルコリンエステラーゼ阻害活性をも有している。

本発明に係るシグマ受容体結合剤は、通常の方法により製剤化が可能であり、好ましい剤形としては、例えば、錠剤、フィルム錠や糖衣錠等の被覆錠剤、細粒剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等が挙げられる。製剤化には、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合し、例えば、通常用いられる賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調整剤、防腐剤、抗酸化剤などを添加して常法により製剤化を行う。これらの成分としては、例えば、大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；シリコン樹脂；シリコン油；ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤；ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキ

シビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子；エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール；グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール；グルコース、ショ糖などの糖；無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体、精製水などが挙げられる。賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミンなどが、崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等が用いられる。もちろん、これらの添加剤成分に限定される訳ではないことは言うまでもない。

経口製剤は、例えば、有効成分である化合物もしくはその薬理的に許容される塩又はこれらの水和物と賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。錠剤・顆粒剤の場合には、糖衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支え〜ロップ剤や注射用製剤等の場合は、pH調整剤、溶解剤、等張化剤等と、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤などを加えて、常法により製剤化する。また、外用剤の場合は、特に製法が限定されず、常法により製造することができる。使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いる

ことが可能で、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、必要に応じ、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料などを添加することができる。さらに、必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。本発明に係るシグマ受容体結合剤の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、疾患の具体的な種類等に応じて異なるが、通常、成人の場合は1日あたり経口投与で約30 μ g \sim 10 g、好ましくは100 μ g \sim 5 g、さらに好ましくは100 μ g \sim 100 mgを、注射投与で約30 μ g \sim 1 g、好ましくは100 μ g \sim 500 mg、さらに好ましくは100 μ g \sim 30 mgをそれぞれ1回又は数回に分けて投与する。

本発明に係るインダノン誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物、及び／又は、本発明に係るシグマ受容体結合剤に含有されるインダノン誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物のシグマ受容体結合剤としての有用性を示す為、以下に効果例としてシグマ受容体結合実験例を挙げる。また、これらの化合物は、同時にアセチルコリンエステラーゼ阻害活性も有しており、その効果例も以下に示す。本発明化合物の用途がこれらに限定されないことは言うまでもない。

シグマ受容体結合実験

(1) レセプターの調製

Weber らの方法(Proc.Natl.Acad.Sci. 83, 8784-8788, 1986) に準拠した以下の方法により行った。雄性モルモット (Crj, Hartley, 日本チャールスリバー) 10匹 (体重234 g \sim 260 g) を断頭放血致死させ、速やかに脳を摘出し、組織に対し10倍量の50mM Tris-HCl (pH7.4) を加え、テフロン式ホモジナイザーでホモジナイズした後、4℃、50000 x gで20分遠心した。さらに、同一条件で1回洗浄し、得られた粗膜画分を測定に供した。

(2) 測定方法

被検物質として下記の実施例 1, 13, 29, 22, 27, 28, 30, 33 に示したインダノン誘導体を使用し、対照物質としては塩酸ドネペジル（1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン塩酸塩）を用いて同様の実験を行った。

アッセイチューブ（第一チューブ、DRL）に、被験物質溶液を 0.1 mL、50 mM Tris-HCl buffer (pH 7.4) 0.3 mL、 ^3H -DTG 溶液 (3.2 nM) 0.1 mL およびレセプター（モルモット脳粗膜画分, 5 mg tissue) 0.5 mL を加え、25°C で 1 時間インキュベートした。インキュベート後、0.3% エチレンイミン処理した濾紙（GF/B, Whatman）を用い濾過したのち、濾紙を放射能測定用のバイアルビンに移し、液体シンチレーター（Atomlight, PACKARD）5 mL を加え混和した後、液体シンチレーションカウンター（1500 型、PACKARD）を用い放射エネルギーを測定（2 分間）した。なお、被験物質非存在下での特異的結合量を求めるため、被験物質の代わりに 50% DMSO 溶液を、非特異的結合量を求めるため、被験物質の代わりに Haloperidol 溶液（100 μM ）を加え同様の操作を行った。

(3) 阻害率の算出

各濃度における被験物質の阻害率は、被験物質存在下での特異的結合量と非存在下での特異的結合量との比より算出した。Dose-response curve は、被験物質存在下での特異的結合量と非存在下での特異的結合量との比を logit 変換した後、各濃度の常用対数値に対してプロットする logit-log モデルにあてはめ回帰した。IC₅₀（ ^3H -DTG とモルモット脳粗膜画分の結合を 50% 阻害する被験物質濃度）値は、得られた回帰式より算出した。

本発明にかかる化合物のシグマ受容体阻害率（IC₅₀）は以下の如くである。

表 1

| 被検化合物 | シグマ受容体阻害率 IC ₅₀ (nM) |
|---------|------------------------------------|
| 実施例 1 | 5.1 |
| 実施例 13 | 1.6 |
| 実施例 19 | 5.0 |
| 実施例 22 | 1.3 |
| 実施例 27 | 1.7 |
| 実施例 28 | 2.3 |
| 実施例 30 | 3.7 |
| 実施例 33 | 7.6 |
| *) 対照物質 | 18.7 |

*)対照物質：塩酸ドネペジル

表 2

| 被検化合物 | シグマ受容体阻害率 IC ₅₀ (nM) |
|---------|------------------------------------|
| 実施例 37 | 4.3 |
| 実施例 41 | 3.0 |
| 実施例 43 | 1.5 |
| 実施例 48 | 2.8 |
| 実施例 51 | 1.1 |
| 実施例 52 | 1.1 |
| 実施例 58 | 1.3 |
| 実施例 68 | 2.6 |
| *) 対照物質 | 18.7 |

*)対照物質：塩酸ドネペジル

本発明により、新規なシグマ受容体結合剤を提供することができた。本発明に係るインダノン誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物、及び／又は、本発明に係るシグマ受容体結合剤に含有されるインダノン誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物が、シグマ受容体が関与する疾患の治療・予防剤として有用であり、シグマ受容体拮抗作用又は活性化作用が有効な疾患の治療・予防剤として有用であることは明らかである。

従って、本発明にかかるシグマ受容体結合剤は、抗精神病薬として有用であるほか、精神分裂病、うつ、不安症の治療・予防剤および知的機能改善剤として有用である。また、本発明にかかるシグマ受容体拮抗剤は副作用、投与回数、投与形態等の点でも極めて優れている。

アセチルコリンエステラーゼ阻害活性実験

アセチルコリンエステラーゼ源として、ラット脳ホモジェネートを用いて、Ellman らの方法 (Ellman, G. L., Courtney, K. D, Andres, V., Featherstone, R. M.; Biochem. Pharmacol., 7, 88-95, 1961) に準拠してエステラーゼ活性を測定した。DTNB [5,5' - ジチオビス (2 - ニトロ安息香酸)]、基質としてのアセチルチオコリン及び被検化合物中にラット脳ホモジェネートを添加し、インキュベーション後、産生したチオコリンが DTNB と反応し、生じる黄色産物を 412nm における吸光度変化として測定し、アセチルコリンエステラーゼ活性を求めた。各被検化合物のアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を、50% 阻害濃度 (IC_{50}) として求めた。

尚、被検物質として下記の実施例 1, 2, 7, 9, 15 に示したインダノン誘導体を各々蒸留水又はエタノールに溶解して使用し、対照物質としては塩酸ドネペジル (1 - ベンジル - 4 - [(5, 6 - ジメトキシ - 1 - インダノン) - 2 - イル] メチルピペリジン塩酸塩) を用いて同様の実験を行った。

本発明にかかる化合物のアセチルコリンエステラーゼ阻害率 (IC_{50}) は以下の以下の如くである。

表 3

| 被検化合物 | アセチルコリンエステラーゼ阻害率 IC_{50} (nM) |
|---------|------------------------------------|
| 実施例 1 | 7.2 |
| 実施例 2 | 2.7 |
| 実施例 7 | 2.4 |
| 実施例 9 | 3.4 |
| 実施例 15 | 9.1 |
| *) 対照物質 | 3.9 |

*) 対照物質: 塩酸ドネペジル

表 4

| 被検化合物 | アセチルコリンエステラーゼ阻害率 IC ₅₀ (nM) |
|---------|---|
| 実施例 37 | 0.73 |
| 実施例 38 | 0.28 |
| 実施例 44 | 0.75 |
| 実施例 47 | 1.0 |
| 実施例 50 | 1.9 |
| *) 対照物質 | 3.9 |

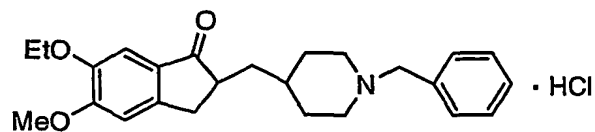
*) 対照物質: 塩酸ドネペジル

本発明に係るインダノン誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物、及び／又は、本発明に係るシグマ受容体結合剤に含有されるインダノン誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物が、優れたアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有し、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用が有効な疾患の治療・予防剤として有用であることは明らかである。即ち、アルツハイマー型痴呆やその他の老人性痴呆、脳血管性痴呆、注意欠陥多動障害、緑内障、重症筋無力症、偏頭痛の予防・治療・改善剤としても有用である。

実施例

以下の実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明は、これらに限定される訳ではない。

実施例 1 1-ベンジル-4-[(6-エトキシ-5-メトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩の合成



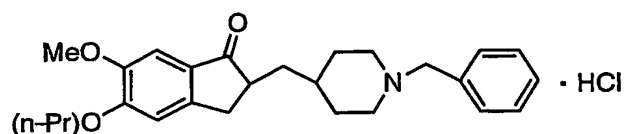
特開平 2-169569 に記載の 1-ベンジル-[(6-ヒドロキシ-5-メトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン 0.20g をテトラヒドロフラン (THF) 20ml に溶解し、エタノール 0.064ml、トリフェニルホスフィン 0.29g さらにジエチルアゾジカルボキシレート 0.17ml を加えた。室温にて一晩攪拌後、減圧濃縮し、水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH-シリカゲル; n-ヘキサン / 酢酸エチル系) にて精製し、淡黄オイルとして標題化合物 (遊離体) 0.18g (83%) を得た。

¹H-NMR (400Mz:CDCl₃) δ : 1.24-1.42 (4H,m), 1.48 (3H,t, J=6.8Hz), 1.63-1.77 (2H,m), 1.88-2.01 (3H,m), 2.66-2.73 (2H,m), 2.86-2.94 (2H,m), 3.22 (1H,dd, J=8Hz, J=17.6Hz), 3.51 (2H,s), 3.95 (3H,s), 4.12 (2H,q, J=6.8Hz), 6.85 (1H,s), 7.16 (1H,s), 7.23-7.34 (5H,m).

これを常法により塩酸塩とし、エタノール/t-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

ESI-MS : m/z = 394 (M+H⁺).

実施例 2 1-ベンジル-4-[[5-メトキシ-6-(1-プロピルオキシ)-1-インダノン]-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩の合成



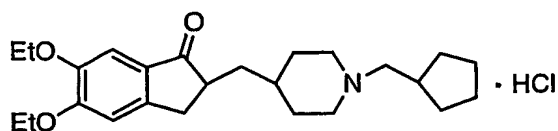
特開平 2-169569 に記載の 1-ベンジル-[(5-ヒドロキシ-6-メトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジンと 1-プロパノールを実施例 1 と同様に処理して、淡黄色オイル状の標題化合物 (遊離体) を得た。(83%)

¹H-NMR (400Mz:CDCl₃) δ : 1.06 (3H,t, J=6.8Hz), 1.26-1.54 (4H,m), 1.63-1.76 (2H,m), 1.86-2.01 (5H,m), 2.64-2.73 (2H,m), 2.86-2.94 (2H,m), 3.21 (1H,dd, J=8Hz, J=17.6Hz), 3.50 (2H,s), 3.88 (3H,s), 4.05 (2H,t, J=6.8Hz), 6.83 (1H,s), 7.16 (1H,s), 7.22-7.33 (5H,m).

これを常法により塩酸塩とし、エタノール/*t*-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

ESI-MS : $m/z = 408 (M+H^+)$.

実施例 3 1-シクロペンチルメチル-4-[(5, 6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩の合成



3-1) 3-(3, 4-ジエトキシ)プロピオン酸

3-(3, 4-ジヒドロキシ)プロピオン酸 52.3g をエタノール 500ml に溶解し、濃硫酸 5ml を加えた。3 時間加熱還流した後、室温まで放冷し減圧濃縮して得られた残渣を飽和重曹水と酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、乾燥($MgSO_4$)後、減圧濃縮して残渣を得た。

これをジメチルホルムアミド (DMF) 320ml に溶解し、炭酸カリウム 103g とヨードエタン 59.7ml を加えた。50℃にて 5 時間攪拌後、室温まで放冷し水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、乾燥($MgSO_4$)後、減圧濃縮して残渣を得た。

これを THF 500ml に溶解し、1N 水酸化ナトリウム水溶液 500ml を加えた。1 時間加熱還流した後、室温まで放冷してから水を加え、ジエチルエーテルにて洗浄した。さらに水層を濃塩酸にて pH2 に調整した後、析出した固体を濾別して乾燥した。これを酢酸エチルから再結晶化し、白色結晶として標題化合物 61.2g (3 工程総収率 ; 90%) を得た。

3-2) 5, 6-ジエトキシ-1-インダノン

30.0g をトルエン 300ml に溶解し、塩化チオニル 27.6ml を加えた。2 時間加熱還流した後、室温まで放冷し減圧濃縮した。

これを塩化メチレン 300ml に溶解し、氷冷下、塩化アルミニウム 20.1g を加えた。そのまま 2 時間攪拌後、氷水中に注ぎ塩化メチレンにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、乾燥($MgSO_4$)後、減圧濃縮して残渣を得た。これを

酢酸エチルから再結晶化し、白色結晶として標題化合物 24.1g (2 工程総収率; 87%) を得た。

3-3) 1-ベンジル-4-[(5, 6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イリデン] メチルピペリジン

5, 6-ジエトキシ-1-インダノン 24.1g の THF70ml 溶液中に 1-ベンジル-4-ホルミルピペリジン 26.7g の THF100ml を加え、さらに氷冷下、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液) 23.2g の THF30ml 溶液を加えた。そのまま 2 時間攪拌後、氷水中に注ぎ、析出した固体を濾別して乾燥した。これを酢酸エチル-エタノールから再結晶化し、白色結晶として標題化合物 39.6g (89%) を得た。

3-4) 4-[(5, 6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イル] メチルピペリジン

1-ベンジル-4-[(5, 6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イリデン] メチルピペリジン 39.4g をメタノール 500ml と THF200ml に溶解し、(20%) 水酸化パラジウム炭素 4g を加え、室温常圧にて一晩水素添加した。触媒を濾別後、濾液を減圧濃縮して白色粉体として標題化合物 30.8g (定量的) を得た。

3-5) メシルオキシメチルシクロペンタン

シクロペンタンメタノール 1.00g を THF20ml に溶解し、トリエチルアミン (TEA) 4.17ml と塩化メシル 0.95ml を加えた。室温にて 30 分間攪拌した後、水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、乾燥 (MgSO_4) 後、減圧濃縮して標題化合物 1.73g (97%) を得た。

3-6) 1-シクロペンチルメチル-4-[(5, 6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イル] メチルピペリジン

メシルオキシメチルシクロペンタン 0.31g の DMF15ml 溶液中に 4-[(5, 6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イル] メチルピペリジン 0.50g と炭酸カリウム 0.26g を加え、70℃にて一晩攪拌した。室温まで放冷後、水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、乾燥 (MgSO_4) 後、減

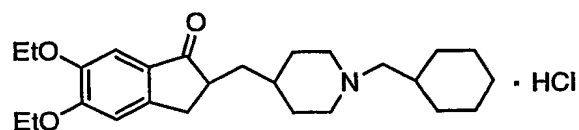
圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH-シリカゲル；n-ヘキサン／酢酸エチル系）にて精製し、淡黄オイルとして標題化合物（遊離体）0.33g（68%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400Mz: CDCl_3) δ : 1.13-1.23 (2H,m), 1.26-1.43 (3H,m), 1.44-1.82 (9H,m), 1.47 (3H,t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.51 (3H,t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.86-1.96 (3H,m), 2.06 (1H,q, $J=6.8\text{Hz}$), 2.27 (2H,d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.65-2.73 (2H,m), 2.89-2.98 (2H,m), 3.22 (1H,dd, $J=8\text{Hz}$, $J=17.6\text{Hz}$), 4.11 (2H,q, $J=6.8\text{Hz}$), 4.17 (2H,q, $J=6.8\text{Hz}$), 6.83 (1H,s), 7.16 (1H,s).

これを常法により塩酸塩とし、エタノール／t-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

ESI-MS : $m/z = 400$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

実施例4 1-シクロヘキシルメチル-4-[(5, 6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩の合成



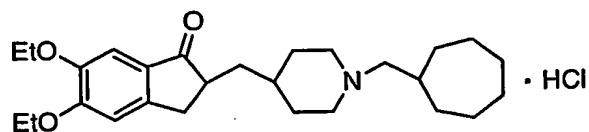
4-[(5, 6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン 0.50g を塩化メチレン 10ml に溶解し、シクロヘキサンカルボアルデヒド 0.21ml、酢酸 0.14ml さらに水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム 0.50g を加えた。室温にて4時間攪拌した後、飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH-シリカゲル；n-ヘキサン／酢酸エチル系）にて精製し、淡黄オイルとして標題化合物（遊離体）0.59g（91%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400Mz: CDCl_3) δ : 0.80-0.94 (2H,m), 1.10-1.95 (18H,m), 1.47 (3H,t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.51 (3H,t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.09 (2H,d, $J=7.2\text{Hz}$), 2.65-2.73 (2H,m), 2.82-2.90 (2H,m), 3.22 (1H,dd, $J=8\text{Hz}$, $J=17.6\text{Hz}$), 4.11 (2H,q, $J=6.8\text{Hz}$), 4.17 (2H,q, $J=6.8\text{Hz}$), 6.83 (1H,s), 7.16 (1H,s).

これを常法により塩酸塩とし、エタノール/*t*-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

ESI-MS : $m/z = 414 (M+H^+)$.

実施例 5 1-シクロヘプチルメチル-4-[(5,6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩の合成



5-1) シクロヘプタンカルボン酸メチル

シクロヘプタンカルボン酸とメタノールを実施例 3-1 と同様に処理して標題化合物を得た。(81%)

5-2) シクロペンタンメタノール

シクロヘプタンカルボン酸メチル 1.76g を THF 20ml に溶解し、氷冷下、(80%) 水素化リチウムアルミニウム 0.53g を加えた。そのまま 1 時間攪拌後、(1N) 水酸化ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え固形物を濾別した。濾液を乾燥 ($MgSO_4$) 後、減圧濃縮して標題化合物 0.96g (66%) を得た。

5-3) メシルオキシメチルシクロヘプタン

実施例 3-5 と同様にして、標題化合物を得た。(93%)

5-4) 1-シクロヘプチルメチル-4-[(5,6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン

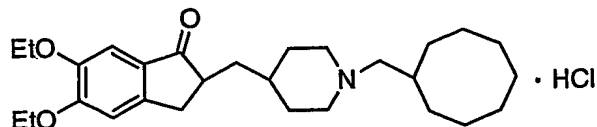
実施例 3-6 と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物 (遊離体) を得た。(74%)

1H -NMR (400MHz: $CDCl_3$) δ : 1.05-1.15 (2H, m), 1.24-1.44 (20H, m), 1.47 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.51 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 2.07 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 2.65-2.73 (2H, m), 2.82-2.90 (2H, m), 3.22 (1H, dd, $J=8$ Hz, $J=17.6$ Hz), 4.11 (2H, q, $J=6.8$ Hz), 4.17 (2H, q, $J=6.8$ Hz), 6.83 (1H, s), 7.16 (1H, s).

これを常法により塩酸塩とし、エタノール/*t*-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

ESI-MS : $m/z = 428 (M+H^+)$.

実施例 6 1-シクロオクチルメチル-4-[(5,6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩の合成



6-1) メシロキシメチルシクロオクタン

実施例 3-5 と同様にして、標題化合物を得た。(99%)

6-2) 1-シクロオクチルメチル-4-[(5,6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン

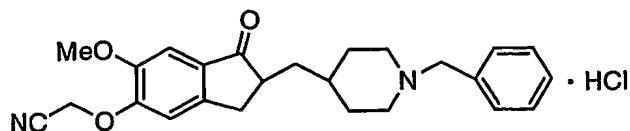
実施例 3-6 と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物(遊離体)を得た。(86%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz: CDCl_3) δ : 1.15-1.75 (21H, m), 1.47 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.51 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.80-1.95 (3H, m), 2.05 (2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 2.65-2.74 (2H, m), 2.82-2.90 (2H, m), 3.22 (1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, $J=17.6\text{Hz}$), 4.11 (2H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 4.17 (2H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 6.83 (1H, s), 7.16 (1H, s).

これを常法により塩酸塩とし、エタノール/*t*-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

ESI-MS : $m/z = 442 (M+H^+)$.

実施例 7 1-ベンジル-4-[(5-シアノメトキシ-6-メトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩の合成



1-ベンジル-[(5-ヒドロキシ-6-メトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン 0.25g を DMF 10ml に溶解し、炭酸カリウム 0.14g と臭化アセトニトリル 0.071ml を加えた。80℃にて一晩攪拌後、室温まで放冷し、水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、乾燥

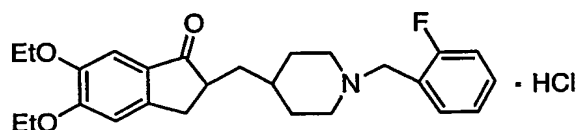
(MgSO₄)後、減圧濃縮して得られた残渣を分取用薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／メタノール系）にて精製し、淡黄オイルとして標題化合物（遊離体）0.12g（44%）を得た。

¹H-NMR (400MHz:CDCl₃) δ : 1.30-1.44 (3H,m), 1.44-1.59 (1H,m), 1.65-1.78 (2H,m), 1.86-1.95 (1H,m), 1.98-2.08 (2H,m), 2.68-2.78 (2H,m), 2.90-2.99 (2H,m), 3.22-3.31 (1H,m), 3.56 (2H,s), 3.91 (3H,s), 4.92 (2H,s), 7.04 (1H,s), 7.23-7.35 (5H,m), 7.24 (1H,s).

これを常法により塩酸塩とし、エタノール／*t*-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

ESI-MS : *m/z* = 405 (M+H⁺).

実施例 8 1-（2-フルオロベンジル）-4-〔（5, 6-ジエトキシ-1-インダノン）-2-イル〕メチルピペリジン・塩酸塩の合成



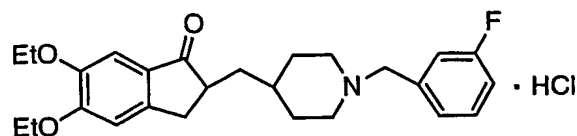
実施例 4 と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物（遊離体）を得た。（88%）

¹H-NMR (400MHz:CDCl₃) δ : 1.26-1.45 (4H,m), 1.46 (3H,t, *J*=6.8Hz), 1.51 (3H,t, *J*=6.8Hz), 1.63-1.77 (2H,m), 1.86-1.94 (1H,m), 1.99-2.08 (2H,m), 2.64-2.71 (2H,m), 2.87-2.96 (2H,m), 3.20 (1H,dd, *J*=8Hz, *J*=17.6Hz), 3.59 (2H,s), 4.11 (2H,q, *J*=6.8Hz), 4.16 (2H,q, *J*=6.8Hz), 6.83 (1H,s), 6.99-7.06 (1H,m), 7.11 (1H,dt, *J*=1.2Hz, *J*=7.6Hz), 7.15 (1H,s), 7.20-7.28 (1H,m), 7.38 (1H,dt, *J*=1.6Hz, *J*=7.6Hz).

これを常法により塩酸塩とし、エタノール／*t*-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

ESI-MS : *m/z* = 426 (M+H⁺).

実施例 9 1-（3-フルオロベンジル）-4-〔（5, 6-ジエトキシ-1-インダノン）-2-イル〕メチルピペリジン・塩酸塩の合成

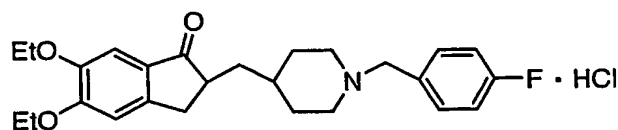


実施例 4 と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物（遊離体）を得た。（79%）
¹H-NMR (400Mz:CDCl₃) δ : 1.25-1.44 (4H,m), 1.46 (3H,t,J=6.8Hz), 1.51 (3H,t,J=6.8Hz), 1.64-1.77 (2H,m), 1.87-2.04 (3H,m), 2.64-2.72 (2H,m), 2.84-2.93 (2H,m), 3.21 (1H,dd,J=8Hz,J=17.6Hz), 3.50 (2H,s), 4.11 (2H,q,J=6.8Hz), 4.16 (2H,q,J=6.8Hz), 6.83 (1H,s), 6.90-6.97 (1H,m), 7.04-7.11 (2H,m), 7.15 (1H,s), 7.23-7.30 (1H,m).

これを常法により塩酸塩とし、エタノール／t-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

ESI-MS : $m/z = 426$ ($M+H^+$).

実施例 10 1-(4-フルオロペンジル)-4-[(5,6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩の合成



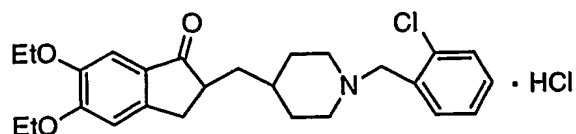
実施例 4 と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物（遊離体）を得た。（90%）

¹H-NMR (400Mz:CDCl₃) δ : 1.25-1.40 (4H,m), 1.46 (3H,t,*J*=6.8Hz), 1.51 (3H,t,*J*=6.8Hz), 1.63-1.77 (2H,m), 1.87-2.00 (3H,m), 2.64-2.72 (2H,m), 2.83-2.91 (2H,m), 3.21 (1H,dd,*J*=8Hz,*J*=17.6Hz), 3.46 (2H,s), 4.11 (2H,q,*J*=6.8Hz), 4.16 (2H,q,*J*=6.8Hz), 6.83 (1H,s), 6.96-7.03 (2H,m), 7.15 (1H,s), 7.24-7.30 (2H,m).

これを常法により塩酸塩とし、エタノール/*t*-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

ESI-MS : $m/z = 426$ ($M+H^+$).

実施例 11 1-(2-クロロベンジル)-4-[(5,6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩の合成

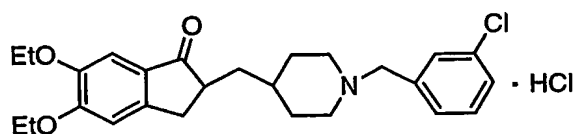


実施例 4 と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物（遊離体）を得た。（80%）
 $^1\text{H-NMR}$ (400Mz: CDCl_3) δ : 1.24-1.45 (4H,m), 1.46 (3H,t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.51 (3H,t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.64-1.79 (2H,m), 1.88-1.96 (1H,m), 2.04-2.13 (2H,m), 2.65-2.73 (2H,m), 2.88-2.96 (2H,m), 3.22 (1H,dd, $J=8\text{Hz}$, $J=17.6\text{Hz}$), 3.61 (2H,s), 4.11 (2H,q, $J=6.8\text{Hz}$), 4.17 (2H,q, $J=6.8\text{Hz}$), 6.83 (1H,s), 7.14-7.38 (3H,m), 7.16 (1H,s), 7.49 (2H,dd, $J=1.6\text{Hz}$, $J=7.6\text{Hz}$).

これを常法により塩酸塩とし、エタノール/*t*-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

ESI-MS : $m/z = 442$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

実施例 12 1-(3-クロロベンジル)-4-[(5,6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩の合成

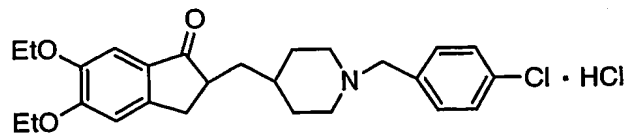


実施例 4 と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物（遊離体）を得た。（85%）
 $^1\text{H-NMR}$ (400Mz: CDCl_3) δ : 1.24-1.42 (4H,m), 1.46 (3H,t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.51 (3H,t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.63-1.77 (2H,m), 1.87-2.02 (3H,m), 2.65-2.73 (2H,m), 2.83-2.91 (2H,m), 3.21 (1H,dd, $J=8.4\text{Hz}$, $J=17.6\text{Hz}$), 3.46 (2H,s), 4.11 (2H,q, $J=6.8\text{Hz}$), 4.17 (2H,q, $J=6.8\text{Hz}$), 6.83 (1H,s), 7.16 (1H,s), 7.18-7.34 (4H,m).

これを常法により塩酸塩とし、エタノール/*t*-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

ESI-MS : $m/z = 442$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

実施例 13 1-(4-クロロベンジル)-4-[(5,6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩の合成

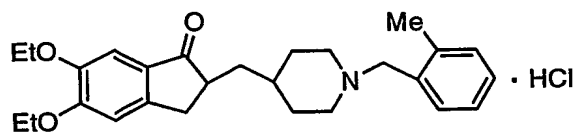


実施例 4 と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物（遊離体）を得た。（89%）
 $^1\text{H-NMR}$ (400Mz: CDCl_3) δ : 1.24-1.40 (4H,m), 1.46 (3H,t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.51 (3H,t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.63-1.76 (2H,m), 1.86-2.00 (3H,m), 2.64-2.72 (2H,m), 2.81-2.90 (2H,m), 3.21 (1H,dd, $J=8\text{Hz}$, $J=17.6\text{Hz}$), 3.45 (2H,s), 4.11 (2H,q, $J=6.8\text{Hz}$), 4.16 (2H,q, $J=6.8\text{Hz}$), 6.83 (1H,s), 7.15 (1H,s), 7.23-7.34 (4H,m).

これを常法により塩酸塩とし、エタノール/*t*-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

ESI-MS : $m/z = 442$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

実施例 14 1-(2-メチルベンジル)-4-[(5,6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩の合成

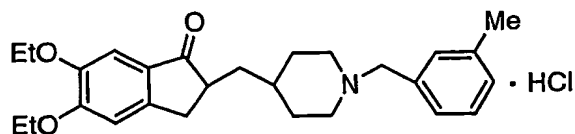


実施例 4 と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物（遊離体）を得た。（70%）
 $^1\text{H-NMR}$ (400Mz: CDCl_3) δ : 1.23-1.39 (4H,m), 1.46 (3H,t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.51 (3H,t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.60-1.76 (2H,m), 1.87-2.04 (3H,m), 2.36 (3H,s), 2.65-2.73 (2H,m), 2.84-2.93 (2H,m), 3.21 (1H,dd, $J=8\text{Hz}$, $J=17.6\text{Hz}$), 3.43 (2H,s), 4.11 (2H,q, $J=6.8\text{Hz}$), 4.17 (2H,q, $J=6.8\text{Hz}$), 6.83 (1H,s), 7.12-7.30 (4H,m), 7.15 (1H,s).

これを常法により塩酸塩とし、エタノール/*t*-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

ESI-MS : $m/z = 422$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

実施例 15 1-(3-メチルベンジル)-4-[(5,6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩の合成



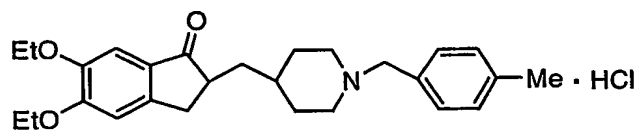
実施例 4 と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物（遊離体）を得た。（77%）

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz: CDCl_3) δ : 1.26-1.43 (4H,m), 1.46 (3H,t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.51 (3H,t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.63-1.76 (2H,m), 1.87-2.00 (3H,m), 2.35 (3H,s), 2.64-2.72 (2H,m), 2.86-2.94 (2H,m), 3.21 (1H,dd, $J=8\text{Hz}$, $J=17.6\text{Hz}$), 3.46 (2H,s), 4.12 (2H,q, $J=6.8\text{Hz}$), 4.16 (2H,q, $J=6.8\text{Hz}$), 6.83 (1H,s), 7.04-7.15 (3H,m), 7.15 (1H,s), 7.20 (1H,t, $J=7.6\text{Hz}$).

これを常法により塩酸塩とし、エタノール/*t*-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

ESI-MS : $m/z = 422$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

実施例 16 1-(4-メチルベンジル)-4-[[5,6-ジエトキシ-1-インダノン]-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩の合成



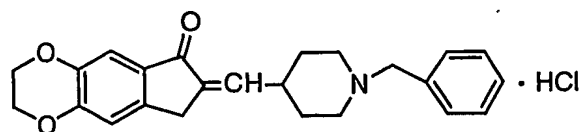
実施例 4 と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物（遊離体）を得た。（74%）

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz: CDCl_3) δ : 1.25-1.42 (4H,m), 1.46 (3H,t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.51 (3H,t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.61-1.76 (2H,m), 1.86-2.00 (3H,m), 2.34 (3H,s), 2.64-2.71 (2H,m), 2.85-2.94 (2H,m), 3.20 (1H,dd, $J=8\text{Hz}$, $J=17.6\text{Hz}$), 3.47 (2H,s), 4.11 (2H,q, $J=6.8\text{Hz}$), 4.16 (2H,q, $J=6.8\text{Hz}$), 6.83 (1H,s), 7.15 (1H,s), 7.16 (4H,dd, $J=7.6\text{Hz}$, $J=30.8\text{Hz}$).

これを常法により塩酸塩とし、エタノール/*t*-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

ESI-MS : $m/z = 422$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

実施例 17 1-ベンジル-4-[[5,6-(1,2-エチレンジオキシ)-1-インダノン]-2-イルイリデン]メチルピペリジン・塩酸塩の合成



実施例 3-3 と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物（遊離体）を得た。

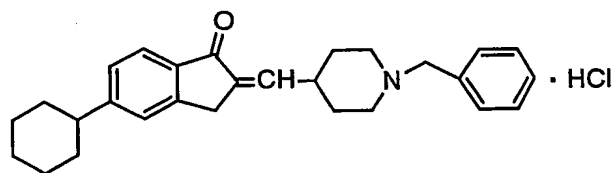
(67%)

$^1\text{H-NMR}$ (90Mz: CDCl_3) δ : 1.40-2.50 (7H,m), 2.72-3.00 (2H,m), 3.40-3.60 (4H,m), 4.08-4.35 (4H,m), 6.48-6.68 (1H,m), 6.82 (1H,s), 7.10-7.35 (5H,m), 7.20 (1H,s).

これを常法により塩酸塩とし、メタノール／ジイソプロピルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

GC-MS : m/z = 375 (M^+).

実施例 18 1-ベンジル-4-[(5-シクロヘキシル-1-インダノン)-2-イリデン] メチルピペリジン・塩酸塩の合成



実施例 3-3 と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物（遊離体）を得た。

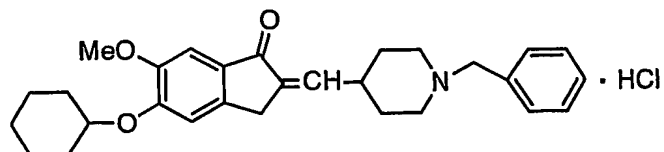
(22%)

$^1\text{H-NMR}$ (90Mz: CDCl_3) δ : 1.10-3.02 (20H,m), 3.50 (2H,s), 3.50-3.62 (2H,m), 6.55-6.78 (1H,m), 7.02-7.80 (8H,m).

これを常法により塩酸塩とし、メタノール／ジイソプロピルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

GC-MS : m/z = 399 (M^+).

実施例 19 1-ベンジル-4-[(5-シクロヘキシルオキシ-6-メトキシ-1-インダノン)-2-イリデン] メチルピペリジン・塩酸塩の合成



実施例 3-3 と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物（遊離体）を得た。

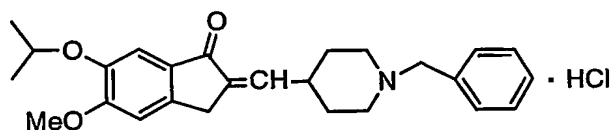
(67%)

$^1\text{H-NMR}$ (90Mz: CDCl_3) δ : 1.10-2.52 (19H,m), 2.72-3.02 (2H,m), 3.48 (2H,s), 3.48-3.60 (2H,m), 3.82 (3H,s), 6.52-6.78 (1H,m), 6.82 (1H,s), 7.05-7.50 (6H,m).

これを常法により塩酸塩とし、メタノール/ジイソプロピルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

GC-MS : $m/z = 446$ ($\text{M} + \text{H}^+$).

実施例 20 1-ベンジル-4-[[5-メトキシ-6-(2-プロピルオキシ)-1-インダノン]-2-イリデン]メチルピペリジン・塩酸塩の合成



実施例 3-3 と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物（遊離体）を得た。

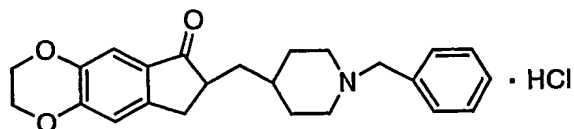
(60%)

$^1\text{H-NMR}$ (90Mz: CDCl_3) δ : 1.35 (3H,s), 1.41 (3H,s), 1.58-2.50 (9H,m), 2.78-3.02 (2H,m), 3.48 (2H,s), 3.48-3.60 (2H,m), 3.90 (3H,s), 4.40-4.70 (1H,m), 6.48-6.68 (1H,m), 6.81 (1H,s), 7.10-7.38 (6H,m).

これを常法により塩酸塩とし、メタノール/ジイソプロピルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

EI-MS : $m/z = 405$ (M^+).

実施例 21 1-ベンジル-4-[[5,6-(1,2-エチレンジオキシ)-1-インダノン]-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩の合成



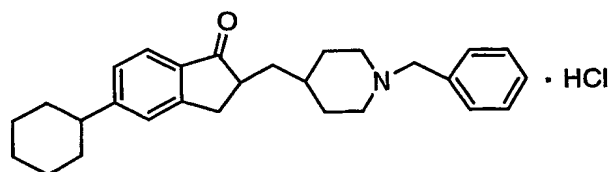
1-ベンジル-4-[[5,6-(1,2-エチレンジオキシ)-1-インダノン]-2-イルイデン]メチルピペリジン 1.20g を THF 30ml に溶解し、(10%) パラジウム炭素 0.2g を加え、室温常圧にて 2 時間水素添加した。触媒を濾別後、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／メタノール系）にて精製し、淡黄オイルとして標題化合物（遊離体）0.59g（87%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (90Mz: CDCl_3) δ : 1.08-3.35 (14H,m), 3.48 (2H,s), 4.10-4.35 (4H,m), 6.80 (1H,s), 7.18 (1H,s), 7.18-7.32 (5H,m).

これを常法により塩酸塩とし、エタノール／ジイソプロピルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

GC-MS : $m/z = 377$ (M^+).

実施例 2 2 1-ベンジル-4-[(5-シクロヘキシル-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩の合成



実施例 2 1 と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物（遊離体）を得た。
(75%)

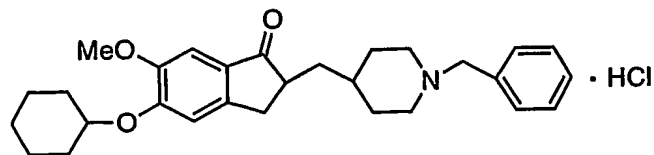
$^1\text{H-NMR}$ (90Mz: CDCl_3) δ : 1.00-3.42 (25H,m), 3.48 (2H,s), 7.10 (1H,s), 7.10-7.68 (7H,m).

これを常法により塩酸塩とし、エタノール／ジイソプロピルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

GC-MS : $m/z = 401$ (M^+).

実施例 2 3 1-ベンジル-4-[(5-シクロヘキシルオキシ-6-メトキ

シー 1 - インダノン) - 2 - イル] メチルピペリジン・塩酸塩の合成



実施例 2 1 と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物（遊離体）を得た。

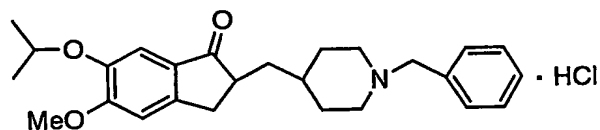
(86%)

$^1\text{H-NMR}$ (90Mz: CDCl_3) δ : 1.10-3.18 (24H,m), 3.48 (2H,s), 3.82 (3H,s), 4.10-4.45 (1H,m), 6.79 (1H,s), 7.10 (1H,s), 7.10-7.33 (5H,m).

これを常法により塩酸塩とし、エタノール/ジイソプロピルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

GC-MS : $m/z = 448$ (M^+).

実施例 2 4 1 - ベンジル - 4 - [[5 - メトキシ - 6 - (2 - プロピルオキシ) - 1 - インダノン] - 2 - イル] メチルピペリジン・塩酸塩の合成



実施例 2 1 と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物（遊離体）を得た。

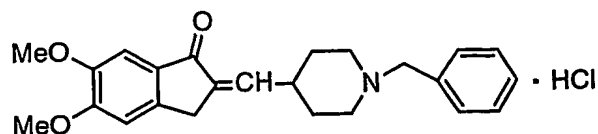
(54%)

$^1\text{H-NMR}$ (90Mz: CDCl_3) δ : 1.05-3.35 (14H,m), 1.35 (3H,s), 1.40 (3H,s), 3.48 (2H,s), 3.88 (3H,s), 4.35-4.70 (1H,m), 6.78 (1H,s), 7.10 (1H,s), 7.10-7.35 (5H,m).

これを常法により塩酸塩とし、メタノール/ジイソプロピルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

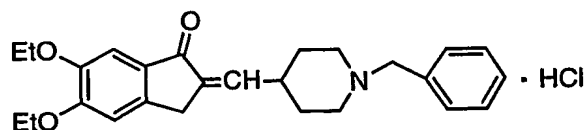
GC-MS : $m/z = 408$ (M^+).

実施例 2 5 1 - ベンジル - 4 - [(5 , 6 - ジメトキシ - 1 - インダノン) - 2 - イリデン] メチルピペリジン・塩酸塩



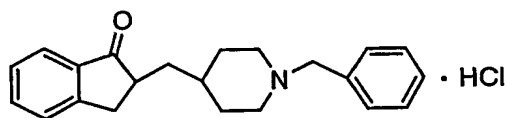
特開平 2-169569 に記載化合物であり、シグマ受容体結合作用を有していた。

実施例 26 1-ベンジル-4-[(5,6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イルデン]メチルピペリジン・塩酸塩



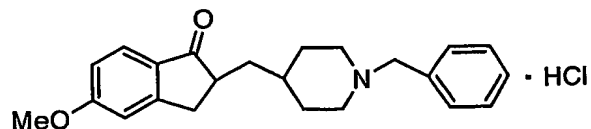
特開平 2-169569 に記載化合物であり、シグマ受容体結合作用を有していた。

実施例 27 1-ベンジル-4-[(1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩



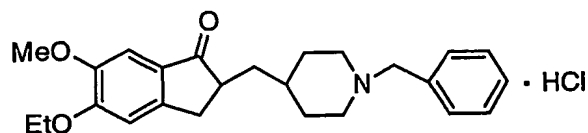
特開平 2-169569 に記載化合物であり、シグマ受容体結合作用を有していた。

実施例 28 1-ベンジル-4-[(5-メトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩



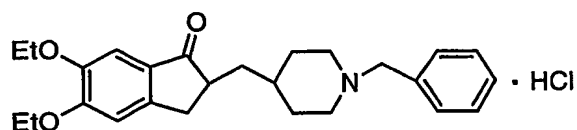
特開平 2-169569 に記載化合物であり、シグマ受容体結合作用を有していた。

実施例 29 1-ベンジル-4-[(5-エトキシ-6-メトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩



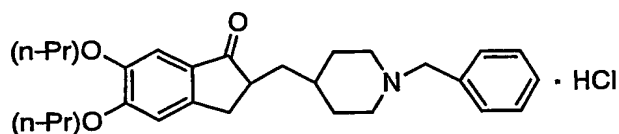
特開 2001-139547 に記載化合物であり、シグマ受容体結合作用を有していた。

実施例 30 1-ベンジル-4-[(5,6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩



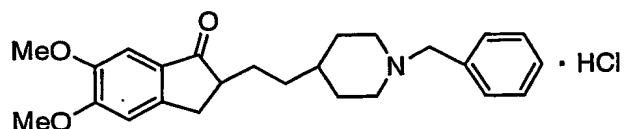
特開平 2-169569 に記載化合物であり、シグマ受容体結合作用を有していた。

実施例 31 1-ベンジル-4-[[5,6-ジ(1-プロピルオキシ)-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩



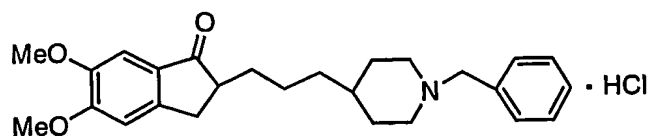
特開 2000-319258 に記載化合物であり、シグマ受容体結合作用を有していた。

実施例 32 1-ベンジル-4-[2-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]エチル]ピペリジン・塩酸塩



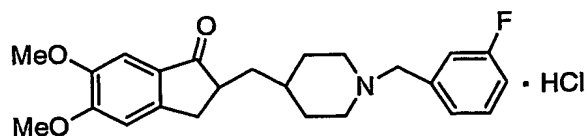
特開平 2-169569 に記載化合物であり、シグマ受容体結合作用を有していた。

実施例 33 1-ベンジル-4-[3-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]プロピル]ピペリジン・塩酸塩



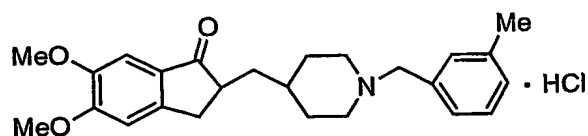
特開平 2-169569 に記載化合物であり、シグマ受容体結合作用を有していた。

実施例 34 1-(3-フルオロベンジル)-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩



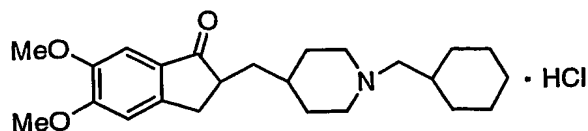
特開平 2-169569 に記載化合物であり、シグマ受容体結合作用を有していた。

実施例 35 1-(3-メチルベンジル)-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩



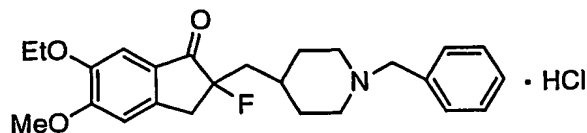
特開平 2-169569 に記載化合物であり、シグマ受容体結合作用を有していた。

実施例 36 1-シクロヘキシルメチル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩



特開平 2-169569 に記載化合物であり、シグマ受容体結合作用を有していた。

実施例 37 1-ベンジル-4-[(6-エトキシ-2-フルオロ-5-メトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩の合成



以下の反応は窒素雰囲気で行った。

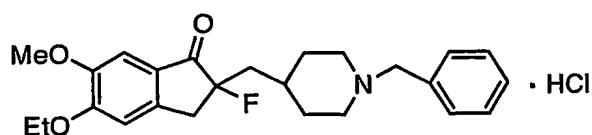
1-ベンジル-4-[(6-エトキシ-5-メトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン 0.14g をテトラヒドロフラン(THF)7ml に溶解し、-78℃に冷却後、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(1.0M THF 溶液)0.53ml を注入した。30 分間かけて-78℃から-10℃まで昇温した後、再び-78℃に冷却し、N-フルオロベンゼンスルホンイミド 0.17g の THF 3ml 溶液を注入した。-78℃から徐々に室温まで昇温し、5 時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH-シリカゲル; n-ヘキサン/酢酸エチル系)にて精製し、淡黄オイルとして標題化合物(遊離体) 70mg (48%) を得た。

¹H-NMR (400MHz:CDCl₃) δ : 1.35-1.45 (2H,m), 1.48 (3H,t, J=6.8Hz), 1.58-1.77 (4H,m), 1.90-2.08 (3H,m), 2.80-2.88 (2H,m), 3.26 (1H,dd, J=16.8Hz, J=24Hz), 3.30 (1H,s), 3.47 (2H,s), 3.96 (3H,s), 4.12 (2H,q, J=6.8Hz), 6.82 (1H,s), 7.18 (1H,s), 7.21-7.33 (5H,m).

これを常法により塩酸塩とし、エタノール/t-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

ESI-MS : m/z = 412 (M+H⁺).

実施例 38 1-ベンジル-4-[(5-エトキシ-2-フルオロ-6-メトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩の合成



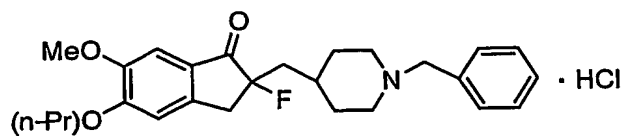
実施例 37 と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物(遊離体)を得た。
(48%)

$^1\text{H-NMR}$ (400Mz: CDCl_3) δ : 1.35-1.45 (2H,m), 1.53 (3H,t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.58-1.77 (4H,m), 1.90-2.08 (3H,m), 2.80-2.88 (2H,m), 3.25 (1H,dd, $J=16\text{Hz}$, $J=24\text{Hz}$), 3.29 (1H,s), 3.47 (2H,s), 3.90 (3H,s), 4.19 (2H,q, $J=6.8\text{Hz}$), 6.80 (1H,s), 7.19 (1H,s), 7.22-7.33 (5H,m).

これを常法により塩酸塩とし、エタノール/*t*-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

ESI-MS : $m/z = 412$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

実施例 39 1-ベンジル-4-[[2-フルオロ-6-メトキシ-5-(1-プロピルオキシ)-1-インダノン]-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩の合成



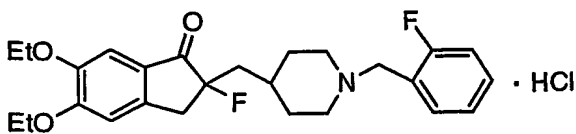
実施例 37と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物（遊離体）を得た。
(80%)

$^1\text{H-NMR}$ (400Mz: CDCl_3) δ : 1.07 (3H,t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.35-1.46 (2H,m), 1.59-1.77 (4H,m), 1.87-2.08 (5H,m), 2.80-2.87 (2H,m), 3.25 (1H,dd, $J=16\text{Hz}$, $J=24\text{Hz}$), 3.29 (1H,s), 3.47 (2H,s), 3.89 (3H,s), 4.06 (2H,t, $J=6.8\text{Hz}$), 6.80 (1H,s), 7.18 (1H,s), 7.22-7.32 (5H,m).

これを常法により塩酸塩とし、エタノール/*t*-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

ESI-MS : $m/z = 426$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

実施例 40 1-(2-フルオロベンジル)-4-[(5,6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩の合成



実施例 37 と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物（遊離体）を得た。

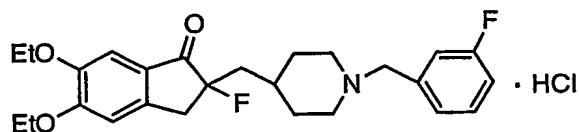
(67%)

$^1\text{H-NMR}$ (400Mz:CDCl₃) δ : 1.35-1.45 (2H,m), 1.47 (3H,t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.52 (3H,t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.57-1.79 (4H,m), 1.96-2.07 (3H,m), 2.82-2.90 (2H,m), 3.24 (1H,dd, $J=16\text{Hz}$, $J=24\text{Hz}$), 3.28 (1H,s), 3.55 (2H,s), 4.11 (2H,q, $J=6.8\text{Hz}$), 4.18 (2H,q, $J=6.8\text{Hz}$), 6.79 (1H,s), 6.98-7.04 (1H,m), 7.07-7.12 (1H,m), 7.17 (1H,s), 7.19-7.26 (1H,m), 7.36 (1H,dt, $J=1.6\text{Hz}$, $J=7.6\text{Hz}$).

これを常法により塩酸塩とし、エタノール/*t*-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

ESI-MS : $m/z = 444$ ($M+H^+$).

実施例 41 1 - (3-フルオロベンジル) - 4 - [(5, 6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) - 2-イル] メチルピペリジン・塩酸塩の合成



実施例 37 と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物（遊離体）を得た。

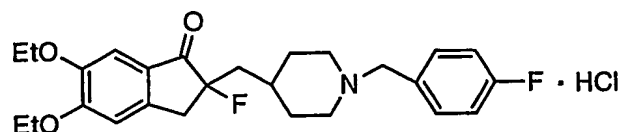
(53%)

$^1\text{H-NMR}$ (400Mz:CDCl₃) δ : 1.34-1.46 (2H,m), 1.47 (3H,t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.52 (3H,t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.59-1.78 (4H,m), 1.92-2.09 (3H,m), 2.79-2.88 (2H,m), 3.25 (1H,dd, $J=16\text{Hz}$, $J=24\text{Hz}$), 3.29 (1H,s), 3.46 (2H,s), 4.11 (2H,q, $J=6.8\text{Hz}$), 4.18 (2H,q, $J=6.8\text{Hz}$), 6.80 (1H,s), 6.89-6.96 (1H,m), 7.02-7.09 (2H,m), 7.18 (1H,s), 7.22-7.29 (1H,m).

これを常法により塩酸塩とし、エタノール/*t*-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

ESI-MS : $m/z = 444$ ($M+H^+$).

実施例 42 1 - (4-フルオロベンジル) - 4 - [(5, 6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) - 2-イル] メチルピペリジン・塩酸塩の合成



実施例 37 と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物（遊離体）を得た。

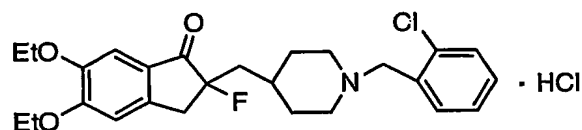
(74%)

$^1\text{H-NMR}$ (400Mz: CDCl_3) δ : 1.33-1.42 (2H,m), 1.47 (3H,t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.52 (3H,t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.57-1.77 (4H,m), 1.88-2.08 (3H,m), 2.77-2.84 (2H,m), 3.27 (1H,dd, $J=16\text{Hz}$, $J=24\text{Hz}$), 3.29 (1H,s), 3.42 (2H,s), 4.11 (2H,q, $J=6.8\text{Hz}$), 4.18 (2H,q, $J=6.8\text{Hz}$), 6.80 (1H,s), 6.95-7.02 (2H,m), 7.18 (1H,s), 7.22-7.27 (2H,m).

これを常法により塩酸塩とし、エタノール/*t*-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

ESI-MS : $m/z = 444$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

実施例 43 1-(2-クロロベンジル)-4-[(5,6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩の合成



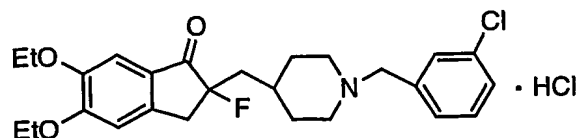
実施例 37 と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物（遊離体）を得た。(54%)

$^1\text{H-NMR}$ (400Mz: CDCl_3) δ : 1.37-1.47 (2H,m), 1.47 (3H,t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.52 (3H,t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.59-1.80 (4H,m), 1.99-2.13 (3H,m), 2.84-2.92 (2H,m), 3.26 (1H,dd, $J=16\text{Hz}$, $J=24\text{Hz}$), 3.30 (1H,s), 3.58 (2H,s), 4.11 (2H,q, $J=6.8\text{Hz}$), 4.18 (2H,q, $J=6.8\text{Hz}$), 6.80 (1H,s), 7.14-7.25 (2H,m), 7.18 (1H,s), 7.33 (1H,dd, $J=1.6\text{Hz}$, $J=7.6\text{Hz}$), 7.47 (1H,dt, $J=1.6\text{Hz}$, $J=7.6\text{Hz}$).

これを常法により塩酸塩とし、エタノール/*t*-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

ESI-MS : $m/z = 460$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

実施例 44 1-(3-クロロベンジル)-4-[(5,6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩の合成



実施例 37 と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物（遊離体）を得た。

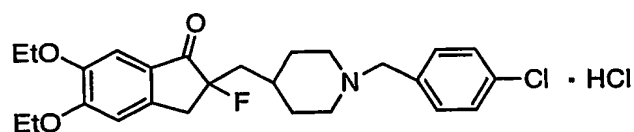
(74%)

$^1\text{H-NMR}$ (400Mz: CDCl_3) δ : 1.35-1.45 (2H,m), 1.47 (3H,t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.52 (3H,t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.59-1.78 (4H,m), 1.90-2.08 (3H,m), 2.77-2.86 (2H,m), 3.25 (1H,dd, $J=16\text{Hz}$, $J=24\text{Hz}$), 3.29 (1H,s), 3.43 (2H,s), 4.11 (2H,q, $J=6.8\text{Hz}$), 4.18 (2H,q, $J=6.8\text{Hz}$), 6.80 (1H,s), 7.16-7.33 (4H,m), 7.18 (1H,s).

これを常法により塩酸塩とし、エタノール/*t*-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

ESI-MS : $m/z = 460$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

実施例 45 1-(4-クロロベンジル)-4-[(5,6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩の合成



実施例 37 と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物（遊離体）を得た。

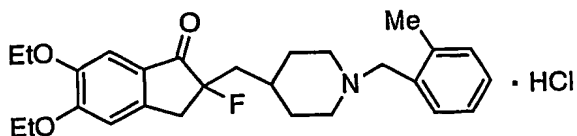
(70%)

$^1\text{H-NMR}$ (400Mz: CDCl_3) δ : 1.33-1.43 (2H,m), 1.47 (3H,t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.52 (3H,t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.60-1.77 (4H,m), 1.89-2.07 (3H,m), 2.76-2.84 (2H,m), 3.24 (1H,dd, $J=16\text{Hz}$, $J=24\text{Hz}$), 3.29 (1H,s), 3.42 (2H,s), 4.11 (2H,q, $J=6.8\text{Hz}$), 4.18 (2H,q, $J=6.8\text{Hz}$), 6.80 (1H,s), 7.18 (1H,s), 7.21-7.28 (4H,m).

これを常法により塩酸塩とし、エタノール/*t*-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

ESI-MS : $m/z = 460$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

実施例 46 1-(2-メチルベンジル)-4-[(5,6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩の合成



実施例 37 と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物（遊離体）を得た。

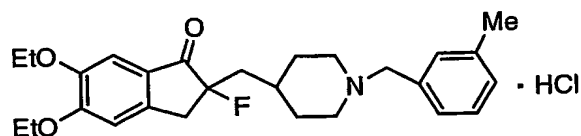
(70%)

$^1\text{H-NMR}$ (400Mz: CDCl_3) δ : 1.31-1.40 (2H,m), 1.47 (3H,t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.52 (3H,t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.58-1.76 (4H,m), 1.91-2.08 (3H,m), 2.34 (3H,s), 2.78-2.86 (2H,m), 3.25 (1H,dd, $J=16\text{Hz}$, $J=24\text{Hz}$), 3.29 (1H,s), 3.40 (2H,s), 4.11 (2H,q, $J=6.8\text{Hz}$), 4.18 (2H,q, $J=6.8\text{Hz}$), 6.80 (1H,s), 7.10-7.16 (3H,m), 7.18 (1H,s), 7.22-7.27 (1H,m).

これを常法により塩酸塩とし、エタノール/*t*-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

ESI-MS : $m/z = 440$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

実施例 47 1 - (3-メチルベンジル) - 4 - [(5, 6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) - 2-イル] メチルピペリジン・塩酸塩の合成



実施例 37 と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物（遊離体）を得た。

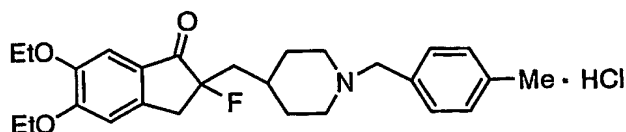
(77%)

$^1\text{H-NMR}$ (400Mz: CDCl_3) δ : 1.35-1.45 (2H,m), 1.47 (3H,t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.52 (3H,t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.57-1.78 (4H,m), 1.89-2.08 (3H,m), 2.34 (3H,s), 2.80-2.88 (2H,m), 3.24 (1H,dd, $J=16\text{Hz}$, $J=24\text{Hz}$), 3.29 (1H,s), 3.43 (2H,s), 4.11 (2H,q, $J=6.8\text{Hz}$), 4.18 (2H,q, $J=6.8\text{Hz}$), 6.80 (1H,s), 7.04-7.14 (3H,m), 7.18 (1H,s), 7.19 (1H,t, $J=7.2\text{Hz}$).

これを常法により塩酸塩とし、エタノール/*t*-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

ESI-MS : $m/z = 440$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

実施例 48 1-(4-メチルベンジル)-4-[(5,6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩の合成



実施例 37と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物（遊離体）を得た。

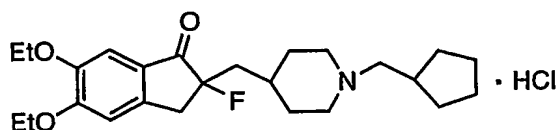
(74%)

$^1\text{H-NMR}$ (400Mz: CDCl_3) δ : 1.34-1.43 (2H,m), 1.47 (3H,t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.52 (3H,t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.57-1.77 (4H,m), 1.88-2.07 (3H,m), 2.33 (3H,s), 2.79-2.87 (2H,m), 3.26 (1H,dd, $J=16\text{Hz}$, $J=24\text{Hz}$), 3.28 (1H,s), 3.43 (2H,s), 4.11 (2H,q, $J=6.8\text{Hz}$), 4.18 (2H,q, $J=6.8\text{Hz}$), 6.79 (1H,s), 7.14 (4H,dd, $J=8\text{Hz}$, $J=27.2\text{Hz}$), 7.17 (1H,s).

これを常法により塩酸塩とし、エタノール/*t*-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

ESI-MS : $m/z = 440$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

実施例 49 1-シクロペンチルメチル-4-[(5,6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩の合成



実施例 37と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物（遊離体）を得た。

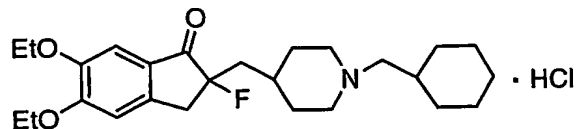
(32%)

$^1\text{H-NMR}$ (400Mz: CDCl_3) δ : 1.12-1.22 (2H,m), 1.39-1.81 (12H,m), 1.48 (3H,t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.52 (3H,t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.91-2.12 (4H,m), 2.29 (2H,d, $J=7.2\text{Hz}$), 2.89-2.98 (2H,m), 3.26 (1H,dd, $J=16\text{Hz}$, $J=24\text{Hz}$), 3.30 (1H,s), 4.11 (2H,q, $J=6.8\text{Hz}$), 4.19 (2H,q, $J=6.8\text{Hz}$), 6.81 (1H,s), 7.18 (1H,s).

これを常法により塩酸塩とし、エタノール/*t*-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

ESI-MS : $m/z = 418$ ($M+H^+$).

実施例 50 1-シクロヘキシルメチル-4-[(5,6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩の合成



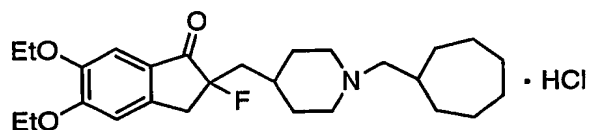
実施例 37と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物(遊離体)を得た。(64%)

$^1\text{H-NMR}$ (400Mz: CDCl_3) δ : 0.78-0.90 (2H,m), 1.09-1.27 (3H,m), 1.31-1.78 (12H,m), 1.47 (3H,t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.52 (3H,t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.82 (2H,t, $J=11.6\text{Hz}$), 1.97-2.05 (1H,m), 2.06 (2H,d, $J=7.2\text{Hz}$), 2.76-2.84 (2H,m), 3.25 (1H,dd, $J=17.2\text{Hz}$, $J=26\text{Hz}$), 3.30 (1H,s), 4.11 (2H,q, $J=6.8\text{Hz}$), 4.18 (2H,q, $J=6.8\text{Hz}$), 6.80 (1H,s), 7.18 (1H,s).

これを常法により塩酸塩とし、エタノール/*t*-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

ESI-MS : $m/z = 432$ ($M+H^+$).

実施例 51 1-シクロヘプチルメチル-4-[(5,6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩の合成



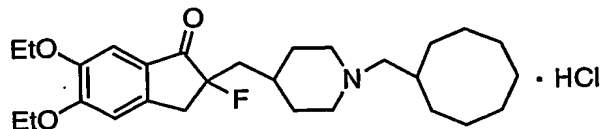
実施例 37と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物(遊離体)を得た。
(33%)

$^1\text{H-NMR}$ (400Mz: CDCl_3) δ : 1.05-1.16 (2H,m), 1.34-1.78 (17H,m), 1.47 (3H,t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.52 (3H,t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.89 (2H,t, $J=11.2\text{Hz}$), 1.96-2.08 (1H,m), 2.09 (2H,d, $J=7.2\text{Hz}$), 2.80-2.90 (2H,m), 3.26 (1H,dd, $J=16\text{Hz}$, $J=24\text{Hz}$), 3.30 (1H,s), 4.11 (2H,q, $J=6.8\text{Hz}$), 4.19 (2H,q, $J=6.8\text{Hz}$), 6.81 (1H,s), 7.18 (1H,s).

これを常法により塩酸塩とし、エタノール/*t*-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

ESI-MS : $m/z = 446 (M+H^+)$.

実施例 5 2 1-シクロオクチルメチル-4-[(5,6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩の合成



実施例 3 7 と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物（遊離体）を得た。

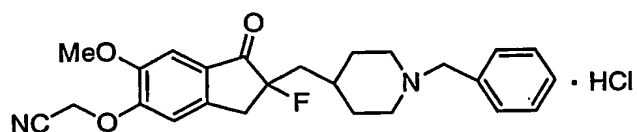
(69%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz:CDCl₃) δ : 1.13-1.22 (2H,m), 1.30-1.76 (20H,m), 1.47 (3H,t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.52 (3H,t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.79-1.87 (2H,m), 2.01 (2H,d, $J=7.2\text{Hz}$), 2.76-2.83 (2H,m), 3.26 (1H,dd, $J=16\text{Hz}$, $J=28\text{Hz}$), 3.30 (1H,d, $J=2.8\text{Hz}$), 4.11 (2H,q, $J=6.8\text{Hz}$), 4.19 (2H,q, $J=6.8\text{Hz}$), 6.80 (1H,s), 7.18 (1H,s).

これを常法により塩酸塩とし、エタノール/*t*-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

ESI-MS : $m/z = 460 (M+H^+)$.

実施例 5 3 1-ベンジル-4-[(5-シアノメトキシ-2-フルオロ-6-メトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩の合成



5 3-1) 1-ベンジル-4-[[5-(*t*-ブチル)ジメチルシリルオキシ-6-メトキシ-1-インダノン]-2-イル]メチルピペリジン

特開平 2-169569 に記載の 1-ベンジル-[(5-ヒドロキシ-6-メトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン 0.50g をジメチルホルムアミド (DMF) 10ml に溶解し、イミダゾール 0.23g と (*t*-ブチル)ジメチルクロロシラン 0.41g を加えた。室温にて一晩攪拌後、水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メ

タノール系)にて精製して標題化合物 0.51g (78%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400Mz: CDCl_3) δ : 0.89 (6H,s), 0.91 (9Hs), 1.15-1.45 (3H,m), 1.53-1.74 (3H,m), 1.77-1.92 (3H,m), 2.52-2.62 (2H,m), 2.76-2.84 (2H,m), 3.09 (1H,dd, $J=7.2\text{Hz}$, $J=16.8\text{Hz}$), 3.40 (2H,s), 3.73 (3H,s), 6.75 (1H,s), 7.06 (1H,s), 7.13-7.25 (5H,m).

53-2) 1-ベンジル-4-[(2-フルオロ-5-ヒドロキシ-6-メトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン

上記1-ベンジル-4-[[5-(*t*-ブチル)ジメチルシリルオキシ-6-メトキシ-1-インダノン]-2-イル]メチルピペリジン 0.50g を実施例1と同様に処理して、フッ素体(未精製)を得た。

これを THF12ml に溶解し、フッ化テトラブチルアンモニウム (1.0MTHF 溶液) 1.15ml を加えた。室温にて 30 分間攪拌後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーさらに分取用薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール系)にて精製し、標題化合物 0.39g (2工程総収率; 97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400Mz: CDCl_3) δ : 1.40-1.54 (2H,m), 1.58-1.80 (4H,m), 1.97-2.11 (3H,m), 2.90-2.98 (2H,m), 3.22 (1H,dd, $J=16\text{Hz}$, $J=20\text{Hz}$), 3.26 (2H,s), 3.91 (3H,s), 6.86 (1H,s), 7.20 (1H,s), 7.22-7.36 (5H,m).

ESI-MS : $m/z = 384$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

53-3) 1-ベンジル-4-[(5-シアノメトキシ-2-フルオロ-6-メトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン

1-ベンジル-4-[(2-フルオロ-5-ヒドロキシ-6-メトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン 0.15g を DMF4ml に溶解し、氷冷下 (60%) 水素化ナトリウム 39mg を加えた。30 分間攪拌後、臭化アセトニトリル 0.068ml を加え室温にて 5 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄した。乾燥(MgSO_4)後、減圧濃縮して得られた残渣を分取用薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー

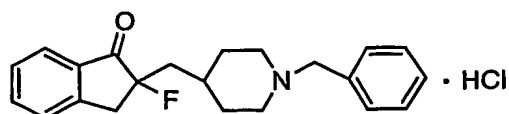
(塩化メチレン/メタノール系)にて精製し、標題化合物 21mg (13%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz: CDCl_3) δ : 1.37-1.48 (2H,m), 1.60-1.79 (4H,m), 1.94-2.05 (3H,m), 2.83-2.91 (2H,m), 3.30 (1H,dd, $J=16\text{Hz}$, $J=28\text{Hz}$), 3.34 (1H,s), 3.50 (2H,s), 3.92 (3H,s), 4.93 (2H,dd, $J=16\text{Hz}$, $J=20\text{Hz}$), 7.00 (1H,s), 7.22-7.33 (5H,m), 7.27 (1H,s).

これを常法により塩酸塩とした後、凍結乾燥してアモルファスの標題化合物を得た。

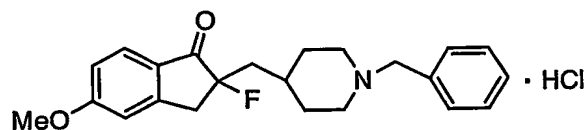
ESI-MS : $m/z = 423$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

実施例 54 1-ベンジル-4-[(2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩



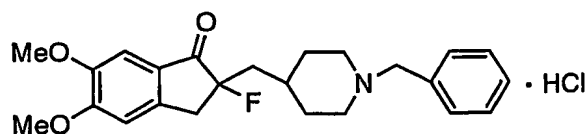
特開 2000-319258 に記載化合物であり、シグマ受容体結合作用を有していた。

実施例 55 1-ベンジル-4-[(5-メトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩



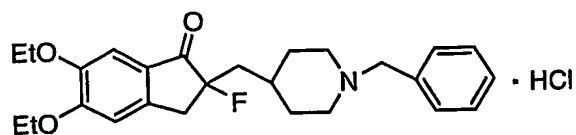
特開 2000-319258 に記載化合物であり、シグマ受容体結合作用を有していた。

実施例 56 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩



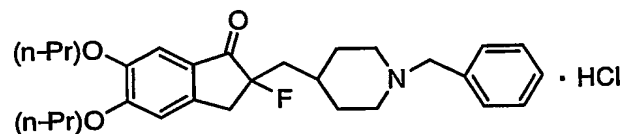
特開 2000-319257 に記載化合物であり、シグマ受容体結合作用を有していた。

実施例 57 1-ベンジル-4-[(5,6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩



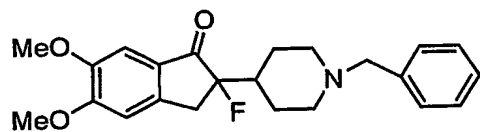
特開 2000-319258 に記載化合物であり、シグマ受容体結合作用を有していた。

実施例 58 1-ベンジル-4-[[5,6-ジ(1-プロピルオキシ)-2-フルオロ-1-インダノン]-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩



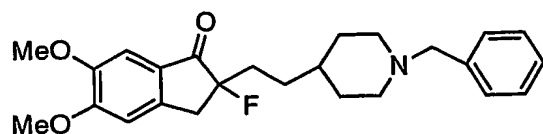
特開 2000-319258 に記載化合物であり、シグマ受容体結合作用を有していた。

実施例 59 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]ピペリジン



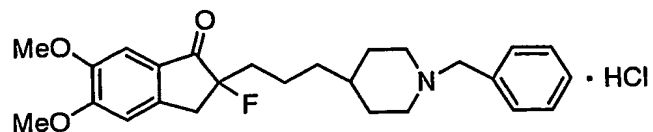
特開 2000-319258 に記載化合物であり、シグマ受容体結合作用を有していた。

実施例 60 1-ベンジル-4-[2-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]エチル]ピペリジン



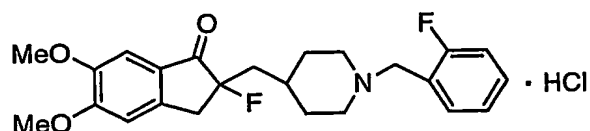
特開 2000-319258 に記載化合物であり、シグマ受容体結合作用を有していた。

実施例 6 1 1-ベンジル-4-[3-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]プロピル]ピペリジン・塩酸塩



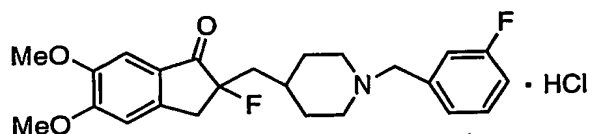
特開 2000-319258 に記載化合物であり、シグマ受容体結合作用を有していた。

実施例 6 2 1-(2-フルオロベンジル)-4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩



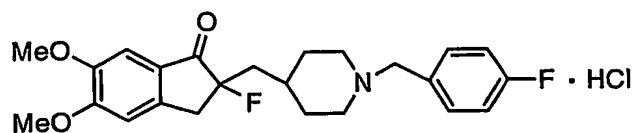
特開 2000-319258 に記載化合物であり、シグマ受容体結合作用を有していた。

実施例 6 3 1-(3-フルオロベンジル)-4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩



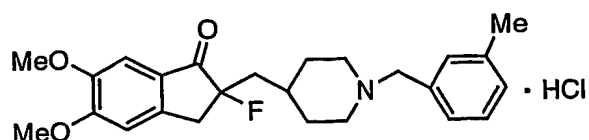
特開 2000-319258 に記載化合物であり、シグマ受容体結合作用を有していた。

実施例 6 4 1-(4-フルオロベンジル)-4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩



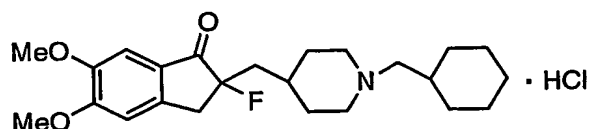
特開 2000-319258 に記載化合物であり、シグマ受容体結合作用を有していた。

実施例 65 1-(3-メチルペンジル)-4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩



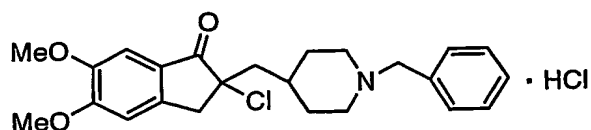
特開 2000-319258 に記載化合物であり、シグマ受容体結合作用を有していた。

実施例 66 1-シクロヘキシルメチル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩



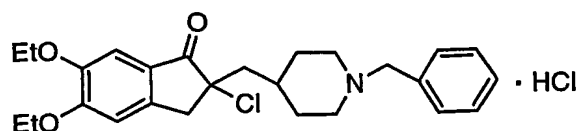
特開 2000-319258 に記載化合物であり、シグマ受容体結合作用を有していた。

実施例 67 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-クロロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩



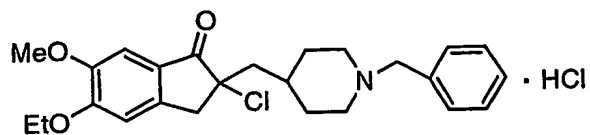
特開 2001-139547 に記載化合物であり、シグマ受容体結合作用を有していた。

実施例 68 1-ベンジル-4-[(5,6-ジエトキシ-2-クロロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩



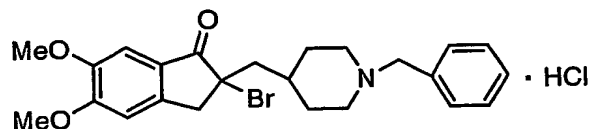
特開 2001-139547 に記載化合物であり、シグマ受容体結合作用を有していた。

実施例 69 1-ベンジル-4-[(5-エトキシ-6-メトキシ-2-クロロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩



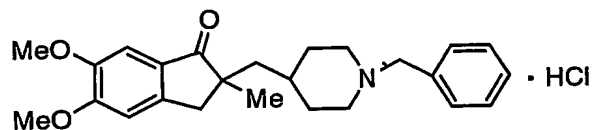
特開 2001-139547 に記載化合物であり、シグマ受容体結合作用を有していた。

実施例 70 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-ブロモ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩



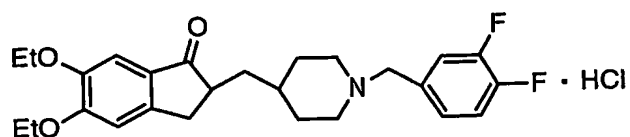
特開 2001-139547 に記載化合物であり、シグマ受容体結合作用を有していた。

実施例 71 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-メチル-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩



特開 2001-139547 に記載化合物であり、シグマ受容体結合作用を有していた。

実施例 72 1-(3,4-ジフルオロベンジル)-4-[(5,6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩の合成



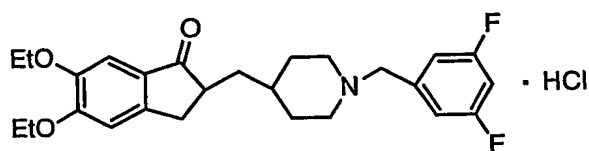
実施例 4 と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物(遊離体)を得た。(69%)
 $^1\text{H-NMR}$ (400Mz: CDCl_3) δ : 1.23-1.54 (4H, m), 1.46 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.51

(3H,t, $J=7$ Hz), 1.63-1.77 (2H,m), 1.87-2.00 (3H,m), 2.64-2.72 (2H,m), 2.80-2.89 (2H,m), 3.21 (1H,dd, $J=8$ Hz, $J=18$ Hz), 3.43 (2H,s), 4.11 (2H,q, $J=7$ Hz), 4.17 (2H,q, $J=7$ Hz), 6.83 (1H,s), 6.98-7.20 (3H,m), , 7.16 (1H,s).

これを常法により塩酸塩とし、エタノールから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

EI-MS : $m/z = 444$ ($M+H^+$).

実施例 7 3 1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-4-[(5, 6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩の合成



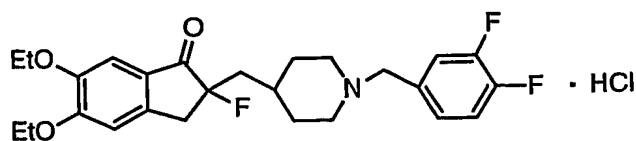
実施例 4 と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物（遊離体）を得た。(83%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz:CDCl₃) δ : 1.27-1.54 (4H,m), 1.47 (3H,t, $J=7$ Hz), 1.51 (3H,t, $J=7$ Hz), 1.64-1.78 (2H,m), 1.88-2.04 (3H,m), 2.64-2.73 (2H,m), 2.81-2.90 (2H,m), 3.22 (1H,dd, $J=8$ Hz, $J=18$ Hz), 3.46 (2H,s), 4.11 (2H,q, $J=7$ Hz), 4.17 (2H,q, $J=7$ Hz), 6.63-6.72 (1H,m), 6.83 (1H,s), 6.85-6.92 (2H,m), 7.16 (1H,s).

これを常法により塩酸塩とし、エタノールから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

EI-MS : $m/z = 444$ ($M+H^+$).

実施例 7 4 1-(3, 4-ジフルオロベンジル)-4-[(5, 6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩の合成



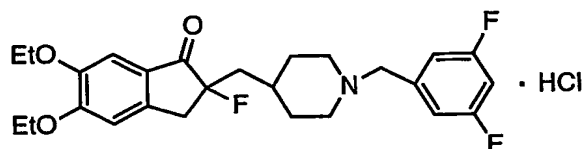
実施例 3 7 と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物（遊離体）を得た。
(42%)

$^1\text{H-NMR}$ (400Mz: CDCl_3) δ : 1.33-1.44 (2H,m), 1.47 (3H,t, $J=7\text{Hz}$), 1.52 (3H,t, $J=7\text{Hz}$), 1.59-1.77 (4H,m), 1.90-2.07 (3H,m), 2.75-2.83 (2H,m), 3.25 (1H,dd, $J=18\text{Hz}$, $J=23\text{Hz}$), 3.29 (1H,s), 3.40 (2H,s), 4.11 (2H,q, $J=7\text{Hz}$), 4.18 (2H,q, $J=7\text{Hz}$), 6.60 (1H,s), 6.97-7.19 (3H,m), 7.18 (1H,s).

これを常法により塩酸塩とし、エタノール/*t*-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

EI-MS : $m/z = 462$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

実施例 75 1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-4-[(5, 6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩の合成



実施例 37と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物（遊離体）を得た。

(54%)

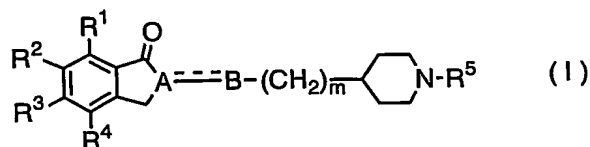
$^1\text{H-NMR}$ (400Mz: CDCl_3) δ : 1.35-1.44 (2H,m), 1.47 (3H,t, $J=7\text{Hz}$), 1.52 (3H,t, $J=7\text{Hz}$), 1.60-1.77 (4H,m), 1.92-2.08 (3H,m), 2.76-2.84 (2H,m), 3.25 (1H,dd, $J=18\text{Hz}$, $J=23\text{Hz}$), 3.29 (1H,s), 3.42 (2H,s), 4.11 (2H,q, $J=7\text{Hz}$), 4.18 (2H,q, $J=7\text{Hz}$), 6.66 (1H,tt, $J=2\text{Hz}$, $J=9\text{Hz}$), 6.80 (1H,s), 6.82-6.88 (2H,m), 7.18 (1H,s).

これを常法により塩酸塩とし、エタノール/*t*-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

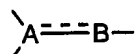
EI-MS : $m/z = 462$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

請求の範囲

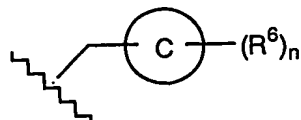
1. 下記式 (I) で表されるインダノン誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物を含有してなるシグマ受容体結合剤。



式 (I) 中、(R¹、R²、R³およびR⁴)は同一又は相異なって水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニトリル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルコキシ基、置換されていてもよいC₁₋₆アシル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシカルボニル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルキルアミノカルボニルオキシ基、置換されていてもよいジ(C₁₋₆アルキル)アミノカルボニルオキシ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアミド基、メルカプト基又は置換されていてもよいC₁₋₆チオアルコキシ基を示し、さらにR¹とR²又はR²とR³又はR³とR⁴で脂肪環、芳香環、複素環又はアルキレンジオキシ環を形成してもよい； 部分構造



は>CH-CH₂-、>C=CH-又は>C(-R⁷)-CH₂-で表される基を示す； mは0又は1～5の整数を示す。)で表される基から選ばれたいずれかの基を示す； R⁵は水素原子、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換されていてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、2, 2-(アルキレンジオキシ)エチル基又は式



(式中、C環はベンゼン環、脂肪環又は複素環を示す； R^6 はそれぞれ同一又は相異なって水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニトリル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシアルコキシ基、置換されていてもよいアリールオキシ基、置換されていてもよいアラルキルオキシ基等を示し、さらに、 R^6 は2つの R^6 どうしで脂肪環、芳香環、複素環又はアルキレンジオキシ環を形成してもよい； R^7 はハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ニトリル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、シアノ C_{1-6} アルキル基、アミノ C_{1-6} アルキル基、ニトロ基、アジド基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいカルボキシル基、メルカプト基又は C_{1-6} チオアルコキシ基を示す。； n は1～5の整数を示す。)で表される基を示す； ただし、1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジンもしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物を除く。

2. 式(I)で表されるインダノン誘導体が

(1) 1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

(2) 1-ベンジル-4-[(5, 6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

(3) 1-ベンジル-4-[(1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

(4) 1-ベンジル-4-[(5-メトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

- (5) 1-ベンジル-4-[(5-エトキシ-6-メトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (6) 1-ベンジル-4-[(5, 6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (7) 1-ベンジル-4-[[5, 6-ジ(1-プロピルオキシ)-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (8) 1-ベンジル-4-[2-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]エチル]ピペリジン、
- (9) 1-ベンジル-4-[3-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]プロピル]ピペリジン、
- (10) 1-(3-フルオロベンジル)-4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (11) 1-(3-メチルベンジル)-4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (12) 1-シクロヘキシルメチル-4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (13) 1-ベンジル-4-[(2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (14) 1-ベンジル-4-[(5-メトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (15) 1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (16) 1-ベンジル-4-[(5, 6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (17) 1-ベンジル-4-[[5, 6-ジ(1-プロピルオキシ)-2-フルオロ-1-インダノン]-2-イル]メチルピペリジン、
- (18) 1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]ピペリジン、

- (19) 1-ベンジル-4-[2-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]エチル]ピペリジン、
- (20) 1-ベンジル-4-[3-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]プロピル]ピペリジン、
- (21) 1-(2-フルオロベンジル)-4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (22) 1-(3-フルオロベンジル)-4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (23) 1-(4-フルオロベンジル)-4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (24) 1-(3-メチルベンジル)-4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (25) 1-シクロヘキシルメチル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (26) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-クロロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (27) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジエトキシ-2-クロロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (28) 1-ベンジル-4-[(5-エトキシ-6-メトキシ-2-クロロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (29) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-ブロモ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (30) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-メチル-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジンから選ばれた一種である請求項1記載のインダノン誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物を含有してなるシグマ受容体結合剤。

3. シグマ受容体拮抗剤又はシグマ受容体活性化剤である請求項1又は2記載のシグマ受容体結合剤。

4. シグマ受容体作動性の医薬が有効な疾患の予防・治療・改善剤である請求項1又は2記載のシグマ受容体結合剤。

5. シグマ受容体拮抗作用が有効な疾患の予防・治療・改善剤である請求項1又は2記載のシグマ受容体結合剤。

6. シグマ受容体活性化作用が有効な疾患の予防・治療・改善剤である請求項1又は2記載のシグマ受容体結合剤。

7. 精神障害の予防・治療・改善剤である請求項1又は2記載のシグマ受容体結合剤。

8. 精神障害が、脳血管性痴呆及び/又は老人性痴呆に伴う障害、精神分裂病、情緒障害、うつ病、神経症、心身症及び不安症から選択される1種以上である請求項7記載のシグマ受容体結合剤。

9. 脳血管性痴呆及び/又は老人性痴呆に伴う障害が、攻撃的行為、精神興奮、徘徊、せん妄、幻覚及び多動から選択される1種以上である請求項8記載のシグマ受容体結合剤。

10. 知的機能改善剤である請求項1又は2記載のシグマ受容体結合剤。

11. 請求項1に記載した式(I)で表されるインダノン誘導体が

(1) 1-ベンジル-4-[[5, 6-(1, 2-エチレンジオキシ)-1-インダノン]-2-イリデン]メチルピペリジン、

(2) 1-ベンジル-4-[(5-シクロヘキシル-1-インダノン)-2-イリデン]メチルピペリジン、

(3) 1-ベンジル-4-[(5-シクロヘキシルオキシ-6-メトキシ-1-インダノン)-2-イリデン]メチルピペリジン、

(4) 1-ベンジル-4-[[5-メトキシ-6-(2-プロピルオキシ)-1-インダノン]-2-イリデン]メチルピペリジン、

(5) 1-ベンジル-4-[[5, 6-(1, 2-エチレンジオキシ)-1-インダノン]-2-イル]メチルピペリジン、

(6) 1-ベンジル-4-[[5, 6-シクロヘキシル-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

- (7) 1-ベンジル-4-[(5-シクロヘキシルオキシ-6-メトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (8) 1-ベンジル-4-[[5-メトキシ-6-(2-プロピルオキシ)-1-インダノン]-2-イル]メチルピペリジン、
- (9) 1-ベンジル-4-[(6-エトキシ-5-メトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (10) 1-ベンジル-4-[[6-メトキシ-5-(1-プロピルオキシ)-1-インダノン]-2-イル]メチルピペリジン、
- (11) 1-ベンジル-4-[(5-シアノメトキシ-6-メトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (12) 1-シクロペンチルメチル-4-[(5, 6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (13) 1-シクロヘキシルメチル-4-[(5, 6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (14) 1-シクロヘプチルメチル-4-[(5, 6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (15) 1-シクロオクチルメチル-4-[(5, 6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (16) 1-(2-フルオロベンジル)-4-[(5, 6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (17) 1-(3-フルオロベンジル)-4-[(5, 6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (18) 1-(4-フルオロベンジル)-4-[(5, 6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (19) 1-(2-クロロベンジル)-4-[(5, 6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (20) 1-(3-クロロベンジル)-4-[(5, 6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

- (21) 1-(4-クロロベンジル)-4-[(5, 6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イル] メチルピペリジン、
- (22) 1-(2-メチルベンジル)-4-[(5, 6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イル] メチルピペリジン、
- (23) 1-(3-メチルベンジル)-4-[(5, 6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イル] メチルピペリジン、
- (24) 1-(4-メチルベンジル)-4-[(5, 6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イル] メチルピペリジン
- (25) 1-ベンジル-4-[(6-エトキシ-5-メトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル] メチルピペリジン、
- (26) 1-ベンジル-4-[(5-エトキシ-6-メトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル] メチルピペリジン、
- (27) 1-ベンジル-4-[[6-メトキシ-5-(1-プロピルオキシ)-2-フルオロ-1-インダノン]-2-イル] メチルピペリジン、
- (28) 1-(2-フルオロベンジル)-4-[(5, 6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル] メチルピペリジン、
- (29) 1-(3-フルオロベンジル)-4-[(5, 6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル] メチルピペリジン、
- (30) 1-(4-フルオロベンジル)-4-[(5, 6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル] メチルピペリジン、
- (31) 1-(2-クロロベンジル)-4-[(5, 6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル] メチルピペリジン、
- (32) 1-(3-クロロベンジル)-4-[(5, 6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル] メチルピペリジン、
- (33) 1-(4-クロロベンジル)-4-[(5, 6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル] メチルピペリジン、
- (34) 1-(2-メチルベンジル)-4-[(5, 6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル] メチルピペリジン、

(35) 1-(3-メチルベンジル)-4-[(5,6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
(36) 1-(4-メチルベンジル)-4-[(5,6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
(37) 1-シクロペンチルメチル-4-[(5,6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
(38) 1-シクロヘキシルメチル-4-[(5,6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
(39) 1-シクロヘプチルメチル-4-[(5,6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
(40) 1-シクロオクチルメチル-4-[(5,6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
(41) 1-ベンジル-4-[(5-シアノメトキシ-6-メトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
(42) 1-(3,4-ジフルオロベンジル)-4-[(5,6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
(43) 1-(3,5-ジフルオロベンジル)-4-[(5,6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
(44) 1-(3,4-ジフルオロベンジル)-4-[(5,6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
(45) 1-(3,5-ジフルオロベンジル)-4-[(5,6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジンから選ばれた一種であるインダノン誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物。

12. 請求項11記載のインダノン誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物を含有してなる医薬組成物。

13. シグマ受容体結合剤である請求項12記載の医薬組成物。

14. シグマ受容体拮抗剤又はシグマ受容体活性化剤である請求項12記載

の医薬組成物。

15. シグマ受容体作動性の医薬が有効な疾患の予防・治療・改善剤である請求項12記載の医薬組成物。

16. シグマ受容体拮抗作用が有効な疾患の予防・治療・改善剤である請求項12記載の医薬組成物。

17. シグマ受容体活性化作用が有効な疾患の予防・治療・改善剤である請求項12記載の医薬組成物。

18. 精神障害の予防・治療・改善剤である請求項12記載の医薬組成物。

19. 精神障害が、脳血管性痴呆及び/又は老人性痴呆に伴う障害、精神分裂病、情緒障害、うつ病、神経症、心身症及び不安症から選択される1種以上である請求項12記載の医薬組成物。

20. 脳血管性痴呆及び/又は老人性痴呆に伴う障害が、攻撃的行為、精神興奮、徘徊、せん妄、幻覚及び多動から選択される1種以上である請求項19記載のシグマ受容体結合剤。

21. 知的機能改善剤である請求項12記載の医薬組成物。

22. アセチルコリンエステラーゼ阻害剤である請求項12記載の医薬組成物。

23. 老人性痴呆、脳血管性痴呆、注意欠陥多動障害、緑内障、重症筋無力症、偏頭痛の予防・治療・改善剤である請求項12記載の医薬組成物。

24. 老人性痴呆症が、アルツハイマー型痴呆である請求項23記載の医薬組成物。

25. 請求項1記載の式(I)で表されるインダノン誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与することにより、シグマ受容体結合作用が有効な疾患を予防・治療・改善する方法。

26. 請求項1記載の式(I)で表されるインダノン誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物を、シグマ受容体拮抗作用が有効な疾患の予防・治療・改善剤の製造に用いる用途。

27. 請求項11記載のインダノン誘導体もしくはその薬理的に許容される

塩又はそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与することにより、シグマ受容体結合作用が有効な疾患を予防・治療・改善する方法。

28. 請求項11記載のインダノン誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物を、シグマ受容体拮抗作用が有効な疾患の予防・治療・改善剤の製造に用いる用途。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP03/00553

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/445, A61P25/00, 25/18, 25/22, 25/24, 25/28, 25/06, 27/06, 43/00, 21/04, C07D211/32

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/445, A61P25/00, 25/18, 25/22, 25/24, 25/28, 25/06, 27/06, 43/00, 21/04, C07D211/32

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|--|
| X | JP 2-169569 A (Eisai Co., Ltd.), 29 June, 1990 (29.06.90), Full text (Family: none) | 1-3, 7-10, 11, 12, 18-24 4-6, 13-17, 26, 28 |
| X | EP 296560 A2 (Eisai Co., Ltd.), 28 December, 1988 (28.12.88), Full text | 1-3, 7-10, 11, 12, 18-24 4-6, 13-17, 26, 28 |
| Y | & JP 2733203 B2 & AU 8818216 A & NO 8802696 A & DK 8803379 A & FI 8802716 A & ZA 8804338 A & PT 87783 A & CN 1030752 A & US 4895841 A | |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

| | |
|---|--|
| * Special categories of cited documents: | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance | "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone |
| "E" earlier document but published on or after the international filing date | "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | "&" document member of the same patent family |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means | |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | |

Date of the actual completion of the international search
03 April, 2003 (03.04.03)

Date of mailing of the international search report
22 April, 2003 (22.04.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Publication No.

PCT/JP03/00553

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|--|
| X Y | US 6277866 B1 (Eisai Co., Ltd.), 21 August, 2001 (21.08.01), Full text & JP 2000-319257 A & WO 02/20482 A1 | 1-3, 7-10, 11, 12, 18-24 4-6, 13-17, 26, 28 |
| X Y | EP 1157989 A1 (Eisai Co., Ltd.), 28 November, 2001 (28.11.01), Full text & JP 2000-319258 A & WO 00/51985 A1 & AU 200028256 A & KR 2001102440 A | 1-3, 7-10, 11, 12, 18-24 4-6, 13-17, 26, 28 |
| Y | KATO, Koki et al., TAK-147, an acetylcholinesterase inhibitor, increases choline acetyltransferase activity in cultured rat septal cholinergic neurons, Neuroscience Letters, 1999, Vol.260, pages 5 to 8, full text | 1-10, 13-17, 26, 28 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP03/00553

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 25 and 27

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 25 and 27 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The special technical feature of claims 1-10 and 26 resides in that any of indanone derivatives represented by the formula (I) is used as a sigma receptor binder. The indanone derivatives include known substances. On the other hand, the special technical feature of claims 11-24 and 28 is considered to reside in a novel indanone derivative. There is hence no technical relationship, between the subject matter of claims 1-10 and 26 and the subject matter of claims 11-24 and 28, which involves one or more identical or corresponding special technical features.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A 6 1 K 3 1 / 4 4 5, A 6 1 P 2 5 / 0 0, 2 5 / 1 8, 2 5 / 2 2, 2 5 / 2 4, 2 5 / 2 8, 2 5 / 0 6, 2 7 / 0 6, 4 3 / 0 0, 2 1 / 0 4, C 0 7 D 2 1 1 / 3 2

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A 6 1 K 3 1 / 4 4 5, A 6 1 P 2 5 / 0 0, 2 5 / 1 8, 2 5 / 2 2, 2 5 / 2 4, 2 5 / 2 8, 2 5 / 0 6, 2 7 / 0 6, 4 3 / 0 0, 2 1 / 0 4, C 0 7 D 2 1 1 / 3 2

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|-----------------------------|
| X | JP 2-169569 A (エーザイ株式会社) 1990. 06. 29 全文参照 | 1-3, 7-10, 11, 12, 18-24 |
| Y | (ファミリーなし) | 4-6, 13-17, 26, 28 |
| X | EP 296560 A2 (EISAI CO., LTD.) 1988. 12. 28 全文参照 | 1-3, 7-10, 11, 12, 18-24 |
| Y | & JP 2733203 B2 & AU 8818216 A & NO 8802696 A & DK 8803379 A & FI 8802716 A & ZA 8804338 A & PT 87783 A & CN 1030752 A & US 4895841 A | 4-6, 13-17, 26, 28 |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

0 3 . 0 4 . 0 3

国際調査報告の発送日

22.04.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中木 亜希

4 P

9 2 8 2

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|---|-----------------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| X | US 6277866 B1 (EISAI CO., LTD.) 2001. 08. 21 全文参照 | 1-3, 7-10, 11, 12, 18-24 |
| Y | & JP 2000-319257 A & WO 02/20482 A1 | 4-6, 13-17, 26, 28 |
| X | EP 1157989 A1 (EISAI CO., LTD.) 2001. 11. 28 全文参照 | 1-3, 7-10, 11, 12, 18-24 |
| Y | & JP 2000-319258 A & WO 00/51985 A1 & AU 200028256 A & KR 2001102440 A | 4-6, 13-17, 26, 28 |
| Y | KATO KOKI, et al., TAK-147, an acetylcholinesterase inhibitor, increases choline acetyltransferase activity in cultured rat septal cholinergic neurons, Neuroscience Letters, 1999, Vol. 260, p. 5-8 全文参照 | 1-10, 13-17, 26, 28 |

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 25, 27 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲25及び27に記載された発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1-10及び26に記載された発明の特別な技術的特徴は、式(I)で表されるインダノン誘導体をシグマ受容体結合剤として用いる点にあり、該インダノン誘導体は公知物質を包含している。一方、請求の範囲11-24及び28に記載された発明の特別な技術的特徴は、新規なインダノン誘導体にあると認められる。してみれば、請求の範囲1-10及び26に記載された発明と請求の範囲11-24及び28に記載された発明は一又は二以上の同一又は対応する特別な技術的特徴を含む技術的な関係にない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。